

Aus der Klinik für Strahlenheilkunde  
der medizinischen Fakultät Charité  
der Humboldt Universität zu Berlin

DISSERTATION

**Zur Integration der funktionellen  
Magnetresonanztomographie  
in die navigierte Therapie cerebraler  
Tumoren**

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr.med.)

Vorgelegt der medizinischen Fakultät Charité  
der Humboldt Universität zu Berlin

von: Christian A. Taschner  
aus: Brüssel, Belgien

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. R. Felix

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. N. Hosten  
2. Prof. Dr. med. C. D. Claussen  
3. Prof. Dr. med. K.-J. Wolf

vorgelegt am: 25. August 2000

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Herleitung der Fragestellung	1
1.1	<i>Die Untersuchung der funktionellen Organisation des menschlichen Gehirns</i>	1
1.2	<i>Die technischen Grundlagen der funktionelle Magnetresonanztomographie</i>	2
1.3	<i>Physikalische und neurophysiologische Grundlagen der funktionellen MRT</i>	2
1.4	<i>Die wissenschaftliche Bedeutung der funktionellen MRT</i>	3
1.5	<i>Die Therapie cerebraler Tumoren</i>	4
1.6	<i>Neuronavigation: Zugangsplanung und Stereotaxie</i>	4
1.7	<i>Zur Bewertung diagnostischer und therapeutischer Methoden</i>	5
2	Methode	6
2.1	BOLD- Effekt und apparative Voraussetzungen zur Darstellung kortikaler Aktivierung in der MRT	6
2.2	<i>Postprocessing, Bildfusion</i>	10
2.3	<i>Neuronavigation</i>	12
2.4	<i>Wirksamkeitsanalyse der fMRT bei Hirntumorpatienten</i>	15
2.4.1	1. Ebene: Technische Wirksamkeit	16
2.4.2	2. Ebene: Wirksamkeit auf die diagnostische Genauigkeit	17
2.4.3	3. Ebene: Wirksamkeit auf das diagnostische Denken	17
2.4.4	4. Ebene: Therapeutische Wirksamkeit	17
2.4.5	5. Ebene: Wirksamkeit in Bezug auf das Patient-Outcome	17
2.4.6	6. Ebene: Wirksamkeit in Bezug auf die Gesellschaft	19
2.5	<i>Biometrie, Datenverarbeitung und Dokumentation</i>	19
3	Ergebnisse	20
3.1	<i>1. Ebene: Technische Wirksamkeit</i>	20
3.2	<i>2. Ebene: Wirksamkeit in Bezug auf die diagnostische Genauigkeit</i>	21
3.2.1	Analyse der Ausgangspopulation	21
3.2.2	Analyse der Untersuchungsbedingungen	23
3.2.3	Analyse der diagnostischen Versager	25
3.3	<i>3. Ebene: Wirksamkeit in Bezug auf das diagnostische Denken</i>	30
3.4	<i>3.4 4. Ebene: Therapeutische Wirksamkeit</i>	31
3.5	<i>5. Ebene: Wirksamkeit in Bezug auf das Patient-Outcome</i>	33
3.5.1	Merkmale der Ausgangspopulation	33
3.5.2	Postoperative Überlebenszeit	36
3.5.3	3.5.3 Der Einfluss der fMRT auf das postoperative funktionelle Ergebnis	39
3.6	<i>Ebene: Wirksamkeit in Bezug auf die Gesellschaft</i>	40
4	Diskussion	42

4.1	1. Ebene: Technische Wirksamkeit	42
4.2	2. Ebene: Wirksamkeit in Bezug auf die diagnostische Genauigkeit	43
4.3	3. Ebene: Wirksamkeit in Bezug auf das diagnostische Denken	44
4.4	4. Ebene: Therapeutische Wirksamkeit	44
4.5	5. Ebene: Wirksamkeit in Bezug auf das Patient-Outcome	45
4.6	6. Ebene: Wirksamkeit in Bezug auf die Gesellschaft	48
5	Zusammenfassung	49
7	Danksagung	55

# 1 Einleitung und Herleitung der Fragestellung

Die operative Therapie von Hirntumoren in enger Lagebeziehung zu funktionell wichtigen Hirnarealen birgt das Risiko bleibende Schäden zu verursachen. Über den zu erzielenden Umfang der Tumoresektion ist kontrovers diskutiert worden. Es besteht jedoch zunehmend Anlaß zu der Annahme, dass die radikale Tumorentfernung bis weit in das gesunde Hirngewebe das Überleben der betroffenen Patienten verlängert und das neurologische Ergebnis der Eingriffe verbessert. Diese Beobachtungen gelten sowohl für niedrig- als auch für hochmaligne Hirntumoren (Fadul, 1988; Wood, 1988; Berger, 1994; Nitta, 1995).

Bei der geforderten Radikalität der Eingriffe kommt der präoperativen Identifikation und Lokalisation eloquenter, das heißt funktionell wichtiger Hirnareale bezüglich des postoperativen funktionellen Ergebnisses besondere Bedeutung zu (Berger, 1994). Zur Lokalisation eloquenter Hirnareale, steht neben der Positronenemissionstomographie (PET), der Single Positron Emission Computed Tomography (SPECT), der Elektroencephalographie (EEG) und Magnetencephalographie (MEG) seit Beginn der 90er Jahre die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) zur Verfügung.

Bei der fMRT handelt es sich um ein diagnostisches Verfahren, das einen eher experimentellen Charakter aufweist. Bisher existieren wenig Erfahrungen über die Eigenschaften dieser Methode in der klinischen Anwendung. In dieser Arbeit wird die mögliche Bedeutung der fMRT für die Planung und Durchführung neurochirurgischer Eingriffe bei Patienten mit Hirntumoren untersucht. Mit der Beschreibung eines Verfahrens zur Integration funktioneller Bilddaten in ein Navigationssystem für die neurochirurgische Therapie cerebraler Tumoren wird zusätzlich eine Möglichkeit aufgezeigt, wie sich die Ergebnisse von fMRT-Studien der klinischen Anwendung zuführen lassen. Die beschriebene Methode kann in analoger Weise zur strahlentherapeutischen, hyperthermen oder laserinduzierten Therapie von Hirntumoren unter Schonung funktionell wichtiger Hirnareale angewendet werden.

## 1.1 Die Untersuchung der funktionellen Organisation des menschlichen Gehirns

Der Versuch, die funktionelle Organisation des menschlichen Gehirns zu verstehen, beschäftigte bereits Generationen von Wissenschaftlern. Schon zur vergangenen Jahrhundertwende konnte gezeigt werden, dass die cerebrale Durchblutung bei Aktivität lokal zunimmt (Broca, 1861; Mosso, 1881). Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang sicherlich die Arbeit Fultons, eines Schülers von Harvey Cushing, dem es bereits in den 20er Jahren gelungen ist, Durchblutungsänderungen in einer occipital gelegenen AV-Malformation bei visueller Stimulation auskultatorisch zu belegen (Fulton, 1928).

Die Grundlagen für zusätzliche Verfahren des "kortikalen mappings", wie die topische Zuordnung funktioneller Hirnrindenareale genannt wird, sind durch Kety in Zusammenarbeit mit Sokoloff in den späten 50er und frühen 60er Jahren gelegt worden. Sie untersuchten den Zusammenhang von kortikaler Aktivierung und deren Einfluß auf die lokale Perfusion und den Glukosemetabolismus in aktivierten Hirnarealen. Mit diesen Arbeiten entwickelten sie die theoretischen Modelle, die ihre praktische Anwendung in nuklearmedizinischen Verfahren wie der Fluor(18)deoxyglucose-Positronenemissionstomographie (PET) oder der  $H_2(15)O$ -PET gefunden haben. Der Nachweis der kortikalen Aktivierung wird in diesen Verfahren über die Perfusionsänderungen oder eine Erhöhung der Glucoseaufnahme erbracht (Kety, 1963). Nach der Beschreibung der Methoden zur Bestimmung des cerebralen Blutfluß durch Kety berichteten Ingvar und Risberg 1965 von ihren mittels EEG durchgeführten Untersuchungen zur quantitativen Bestimmung des cerebralen Blutflusses (Ingvar, 1965).

Im Jahre 1973 stellte Hounsfield das Prinzip der Computertomographie vor. Mit der Veröffentlichung seiner Forschungsergebnisse begann die Ära der Schnittbildverfahren (Hounsfield, 1973). Das beschriebene Verfahren wurde umgehend auf die PET übertragen. Die Methode wurde integraler Bestandteil der neurowissenschaftlichen Grundlagenforschung. Durch die Kombination beider Verfahren wurden zunehmend zuverlässigere anatomische Zuordnungen möglich (Raichle, 1981).

Vor diesem Hintergrund und als Teil dieser Entwicklung muss die Bedeutung der funktionellen MRT (fMRT) für die neurowissenschaftliche Forschung gesehen werden.

## **1.2 Die technischen Grundlagen der funktionelle Magnetresonanztomographie**

Die Entwicklung der Magnetresonanztomographie hat der Medizin im allgemeinen und der Radiologie im besonderen in einem unerwartet kurzen Zeitraum neue Perspektiven zu eröffnen vermocht. Von den ersten schemenhaften Bildern, die Lauterbur 1973 erstmals vorstellte und 1980 für die Anwendung am Menschen bereitstellte, bis zu den hochaufgelösten Bildern wie sie uns heute zur Verfügung stehen, sind knapp 20 Jahre vergangen (Lauterbur, 1980).

In ihren Anfängen war die MRT durch das niedrige Signal-Rausch-Verhältnis, die aufwendige Apparatur und die Komplexität der zur Bildgebung benötigten Instrumente sowie durch die hohen Kosten in ihrer Anwendbarkeit weltweit auf einige wenige wissenschaftliche Einrichtungen beschränkt. Durch den Einsatz supraleitender Hochfeldmagneten, der Gradientenentwicklung und der Verbreitung leistungsfähiger Rechner zu immer niedrigeren Kosten etablierte sich diese neue Technologie. Mit der Entwicklung schnellerer und stärkerer Gradientensysteme waren die Grundlagen für schnelle Gradientenechosequenzen geschaffen (Evans, 1987; Weiss, 1987). Eine weitere Verbesserung der zeitlichen und örtlichen Auflösung erfuhr die Magnetresonanztomographie durch die Arbeiten von Mansfield. Im Jahr 1991 stellte dieser eine neue, zeitsparende Methode der Signalauslesung in Form des Echo-Planar-Imaging (EPI) vor (Stehling und Mansfield, 1991). Mit EPI-fähigen MR-Systemen lassen sich komplette Bildakquisitionen nach einer einzigen Hochfrequenzanregung auslesen. Durch dieses Verfahren ist eine zeitliche Auflösung in einem Bereich von 100 ms möglich geworden. Die starken Gradientensysteme ermöglichen zusätzlich die Bildakquisition mit sehr kurzen TE-Zeiten. Dies hat eine vorteilhafte Auswirkung auf die Bildqualität in der MRT. Dephasierungen durch Flußphänomene oder Suszeptibilitätsunterschiede fallen dadurch nicht mehr so stark ins Gewicht.

Die beschriebenen technischen Fortschritte sind die Grundlage für die zunehmende Verbreitung der MRT. Neben der grösseren Freiheit in der Wahl der Schnittebenen und des besseren Weichteilkontrasts gewinnt die MRT gegenüber den übrigen Schnittbildverfahren an Bedeutung, da sie neben der Darstellung der Anatomie bzw. der pathologischen Anatomie zunehmend funktionelle Aussagen machen kann. Als Beispiel soll hier insbesondere auf funktionelle Bildgebung des Neurokraniums durch die Darstellung intracerebraler Diffusions- und Perfusionsverhältnisse, die Entwicklungen auf dem Feld der MR-Angiographie oder der kardialen MRT hingewiesen werden (Edelmann, 1990; LeBihan, 1991; Moseley, 1992; Warach, 1993).

## **1.3 Physikalische und neurophysiologische Grundlagen der funktionellen MRT**

Eine entscheidende methodische Weiterentwicklung der MRT steht im Mittelpunkt dieser Arbeit.

Im Sommer 1992 veröffentlichte Ogawa seine Beobachtungen über das unterschiedliche Signalverhalten von oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin. Die Feststellung, dass deoxygeniertes Hämoglobin im Gegensatz zum diamagnetischen Oxyhämoglobin paramagnetische Eigenschaften aufweist, war die Grundlage des später postulierten *BOLD*-Effekts (Blood Oxygenation Level Dependent).

Das Gehirn benötigt eine konstante Zufuhr von Sauerstoff und Glucose. Die Regulation der lokalen Durchblutung findet in sehr engen Grenzen statt. Sympathische Aktivierung verringert die Durchblutung lediglich um 5- 10%. Die Zunahme der cerebralen Durchblutung erfolgt bei parasymphathischer Stimulation um vergleichbare Werte. Bei einer Erhöhung des neuronalen Aktivitätszustandes kommt es durch die Vermittlung lokaler Faktoren zu einer deutlichen Zunahme der Durchblutung. Die Natur dieser neurovaskulären Koppelung ist gegenwärtig noch Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion. Tatsächlich steigt die lokale Durchblutung überproportional zur

Zunahme des lokalen O<sub>2</sub> und Glucosebedarfs an (Ingvar, 1965). Folge davon ist ein Anstieg des oxygenierten Hämoglobins in den kapillarvenösen Gefäßen sowie ein Absinken der Konzentration deoxygenierten Hämoglobins. Die daraus resultierende Abnahme der Suszeptibilitätsdifferenzen zwischen Blut und dem umliegendem Hirngewebe bewirkt eine geringere Dephasierung in den gemessenen Volumenelementen. In T2\*- und T2 gewichteten MR-Sequenzen führt dies zu einer Zunahme der Signalintensität. Zwischen dem Anteil deoxygenierten Hämoglobins und der Signalintensität besteht eine inverse Korrelation (Ogawa, 1992). In der Regel werden bei 1,5 T Feldstärke maximale Signalintensitätsunterschiede von 5-8% zwischen oxy- und deoxygeniertem Hb beobachtet. Die bereits angesprochenen schnellen Gradientenechosequenzen, die besonders sensibel auf Suszeptibilitätsunterschiede ansprechen, erlauben eine ausreichend hohe zeitliche Auflösung, um die dynamische Untersuchung cerebraler Durchblutungsänderungen bei funktioneller Aktivierung zu ermöglichen.

Die Zuordnung der anatomischen Lokalisation eloquenter Areale erfolgt über eine statistische Auswertung dynamischer, T2\* gewichteter Gradientenechosequenzen. Während der Messung führen die Patienten einfache Aktivitäten durch, die zu einer lokalen Durchblutungsänderung im aktivierten kortikalen Areal führen. Um die statistische Auswertung der Untersuchung zu erleichtern, wechseln Phasen der Ruhe und Phasen der Aktivierung in regelmäßigen Abständen. Diese vorgegebenen Muster der neuronalen Aktivierung werden „Paradigma“ genannt. Das primäre motorische Handareal läßt sich zum Beispiel durch regelmäßige, opponierende Fingerbewegungen aktivieren. Zur Darstellung der motorischen und sensorischen Sprachzentren hat sich das „silent speech“ Paradigma durchgesetzt. Hier werden Patienten aufgefordert, Aufgaben durchzuführen, die Hirnareale, in denen Sprache generiert wird, aktivieren, ohne tatsächlich zu sprechen. In Studien konnte gezeigt werden, dass bereits die gedachte Sprache, beziehungsweise die Bereitschaft zu sprechen, zu einer Mehrdurchblutung der motorischen und sensorischen Sprachareale führt.

#### **1.4 Die wissenschaftliche Bedeutung der funktionellen MRT**

In den frühen 90er Jahren wurden statistische Konzepte entwickelt, um den BOLD Effekt für die funktionelle Bildgebung nutzbar zu machen. Die mögliche Bedeutung der funktionellen Magnetresonanztomographie für die Neurowissenschaften und für die Kartierung eloquenter Hirnareale wurde sehr schnell erkannt (Ogawa, 1993). Die Schwerpunkte der wissenschaftlichen Arbeit lagen in den vergangenen Jahren in der Weiterentwicklung und Verbesserung der Methode. Hier hat die fMRT vor allen Dingen von der Verfügbarkeit stärkerer Gradientensysteme und der damit verbundenen höheren zeitlichen und örtlichen Auflösung profitiert. Diese spiegelt sich bezüglich der Anwendung in der Entwicklung wider, die sich vom klassischen „box car“ Paradigma hin zu raffinierteren „event related“- oder „single event“- Paradigmen vollzogen hat. Bei einem „box car“ Paradigma wechseln Phasen der Ruhe und Phasen der Aktivität in regelmäßigen Abständen. Dieses Muster der Aktivierung wird bei Systemen mit einer niedrigen zeitlichen Auflösung zur Erleichterung der statistischen Auswertung gewählt. Bei stärkeren Gradientensystemen ist die zeitliche Auflösung so hoch, dass eine ausreichende Anzahl von Einzelbildern für den statistisch signifikanten Nachweis nach einer einzelnen Aktivierung akquiriert werden können.

Diesen Ansatz nennt man „single event“-Paradigma. Desweiteren finden sich eine Reihe jüngerer Publikationen zu verschiedenen Möglichkeiten der statistischen Auswertung von fMRT-Untersuchungen (Ardekani, 1998; Petersson, 1998; Biswal, 1999; Skudlarski, 1999; Mitra 1999).

Die funktionelle MRT hat eine weite Verbreitung in den Neurowissenschaften gefunden und konnte schon bald nach ihrer Beschreibung entscheidende Beiträge für die neurowissenschaftlichen Grundlagenforschung leisten (Engel, 1994; Hammeke, 1994; Boecker, 1994; Rao, 1995; Cuenod, 1995; Binder, 1996; Cohen, 1997; Engel, 1997; Phillips, 1997; Kim, 1997; Reppas, 1997; Fulbright, 1998; Samuel, 1998; Goldstein, 1998; Mattay, 1998; Sobel, 1998; Epstein, 1998).

In einer Reihe klinischer Studien wurde das diagnostische Potential der fMRT zu den unterschiedlichsten Fragestellungen untersucht (Stoeter, 1995; Bookheimer, 1996; Aichner, 1996; Kuzniecky, 1997; Siegal, 1997; Knopp, 1997; Drevets, 1998). Weitere Arbeitsgruppen verfolgten Ansätze, um fMRT-Studien in der Therapieplanung einer breiteren klinischen Anwendung

zuzuführen. Im Vordergrund der wissenschaftlichen Arbeit standen hier vor allem methodische Vergleiche mit der PET, MEG und dem WADA-Test zum einen, sowie die Validierung der Methode durch intraoperative, kortikale Stimulation zum anderen. Ziel dieser Untersuchungen war die Evaluierung des möglichen Einsatzes der fMRT in der Therapieplanung. (Binder, 1996/1997; Yetkin, 1998; Benson, 1999).

### **1.5 Die Therapie cerebraler Tumoren**

Maligne Gliome weisen bis heute, selbst unter Verwendung aller verfügbaren Therapieformen, eine ausgesprochen schlechte Prognose auf. Die neurochirurgische Tumorexstirpation stellt die Therapie der Wahl dar. Über das Ausmaß der Tumorentfernung ist sehr lange kontrovers diskutiert worden. Es besteht zunehmend Anlaß zu der Annahme, dass die radikale Tumoresektion bis weit in das gesunde Hirngewebe das Überleben verlängert und zu einer Verbesserung des neurologischen Ergebnisses führt. Dies gilt sowohl für niedriggradige als auch für höhergradige Gliome (Fadul, 1988; Wood, 1988; Berger, 1994; Nitta, 1995).

In den letzten Jahren sind zu Operation und Bestrahlung eine Reihe experimenteller Therapieansätze hinzugekommen. Dazu zählen die Hyperthermie, die laserinduzierte interstitielle Thermotheapie (LITT) oder die Brachytherapie. Bei allen Therapiemodalitäten gilt es, in der Planung der Therapie ein ausgewogenes Vorgehen vorzubereiten. Bei der geforderten Radikalität der Eingriffe kommt der präoperativen Identifikation und Lokalisation eloquenter Areale bezüglich des postoperativen funktionellen Ergebnisses entscheidende Bedeutung zu. Zur Entscheidungshilfe sind Verfahren zu entwickeln, die ein risikominimiertes Vorgehen erlauben.

### **1.6 Neuronavigation: Zugangsplanung und Stereotaxie**

Mit den Datensätzen aus CT- oder MRT-Untersuchungen wird ein dreidimensionaler Raum erzeugt. Auf der Grundlage dieses virtuellen Raumes lassen sich sowohl in der klassischen als auch in der rahmenlosen Stereotaxie beliebige Punkte oder Volumina innerhalb des Operationsgebietes auffinden. Die Referenzierung, das heißt die Verknüpfung des Datensatzes mit der Realität erfolgt bei der Stereotaxie mit Hilfe eines am Kopf des Patienten befestigten Rahmens, an dem Marker-Platten befestigt sind. Diese werden automatisch von einem Computerprogramm erkannt. Auf der Basis dieser Bildinformationen wird der stereotaktische Raum geschaffen. Innerhalb dieses Raumes kann jeder beliebige Zielpunkt angesteuert werden, wobei das Programm den Zugangsweg in Form mehrerer Winkel und der Nadeltiefe in Relation zu dem am Kopf befestigten Rahmen berechnet. In der Neuronavigation erfolgt die Referenzierung rahmenlos unter Verwendung sogenannter Landmarken. Dies müssen Strukturen sein, die sowohl im Datensatz der zur Anwendung kommenden Modalität als auch in der Realität, also am Kopf des Patienten, sicher zu identifizieren sind. Hier werden meist implantierbare Schraubenmarker oder auf der Haut angebrachte Klebmarker verwendet.

Zur Navigation gibt es verschiedene Verfahren, mit deren Hilfe ein Punkt oder eine Strecke im Raum den Bilddaten zugeordnet werden kann. Im wesentlichen werden Ansätze unterschieden, bei denen die optische Achse sowie die Focus-Ebene eines Operations-Mikroskopes dazu dienen, eine Struktur zu identifizieren. Die Stellung des Mikroskopes im Raum wird dabei von einem Roboterarm erfaßt. Hiervon unterscheidet sich der gegenwärtig am weitesten verbreitete Ansatz zur rahmenlosen Stereotaxie, bei dem die Position eines Werkzeuges, zumeist eines sogenannten Pointers, im Raum über mindestens zwei daran befindliche Leuchtdioden von drei Infrarot-Zeil-Kameras kontinuierlich erfaßt wird. Die Landmarken, aufgrund derer die Referenzierung erfolgt, werden ebenfalls mit Hilfe von Leuchtdioden oder mit Hilfe des Pointers eingelesen.

Die Neuronavigation hat in den letzten Jahren die Genauigkeit neurochirurgischer Eingriffe deutlich zu verbessern vermocht (Tan, 1993; Foley, 1996; Buchholz, 1996; Enislidis, 1997; Melzer, 1997; Desgeorges, 1997; Gunkel, 1997; Wirtz 1998). Derzeit sind eine Reihe kommerzieller Systeme auf



dem Markt. Mit Brainlab, MKM bzw SMN, SPOCS (Zeiss, Oberkochen) werden Systeme angeboten, bei denen nach Referenzierung über Markersysteme oder anatomische Landmarken eine Beziehung zwischen dem virtuellen Raum des MR-Datensatzes und den realen Verhältnissen in situ hergestellt werden. Lageveränderungen werden über Kameras erfasst und mit dem Datensatz, welcher der Navigation zu Grunde liegt, verrechnet. So stellt das MKM ein Navigationssystem dar, das als erste Stufe der Entwicklung ein weiterentwickeltes Operationsmikroskop als Zielinstrument trägt. Die Bewegungen des Arm-Gelenk-Systems können geplant und interaktiv durch den Neurochirurgen geführt werden. Der Operateur hat die Möglichkeit, sich anatomische Informationen, die präoperativ im Datensatz markiert worden sind, in das Operationsmikroskop einblenden zu lassen. Das Display von Daten in die Mikroskopoptik informiert den Chirurgen ständig über Lage und Entfernung des Zielpunktes, gibt die Richtung zum Ziel an und stellt die präoperativ berechneten Konturen des Prozesses (Tumor, Aneurysma, eloquentes Hirnareal) überlappend im Operationsfeld dar. Durch das Display der Navigationsdaten in das Operationsmikroskop können bei topographisch schwierig gelagerten Situationen die Zielstrukturen, unter Berücksichtigung sensibler Strukturen mit hoher Genauigkeit aufgesucht werden.

### **1.7 Zur Bewertung diagnostischer und therapeutischer Methoden**

In einer Zeit beschränkter öffentlicher Mittel und vor dem Hintergrund der Kostenrestriktion im Gesundheitswesen sehen wir uns in der Medizin, die in den letzten Jahrzehnten von einer wachsenden Vielfalt der Möglichkeiten, aber auch von steigenden Kosten geprägt war, vor ein Bewertungsproblem medizinischer Methoden und ärztlicher Leistungen gestellt. Die medizinische Versorgung erlaubt es bisher, die verfügbaren Mittel so zu verwenden, dass daraus der maximale Nutzen für die Gesundheit aller Patienten resultiert. Dem einzelnen Patienten kann alles angeboten werden, was seine Lebensqualität zu erhöhen oder wiederherzustellen vermag. Um eine medizinische Versorgung dieses Ausmaßes auch in Zukunft anbieten zu können, entsteht die Notwendigkeit, ärztliche Leistungen in Therapie und Diagnose auf ihre Effizienz hin zu untersuchen. In dieser Arbeit soll das entwickelte Verfahren in einer kritischen Analyse auf ihre diagnostische und therapeutische Wirksamkeit hin bewertet werden.

Cochrane lieferte 1971 eine Definition effizienten ärztlichen Handelns. Eine Leistung im Gesundheitswesen sei effektiv, wenn es durch sie gelänge, den natürlichen Verlauf einer Krankheit zum Besseren zu wenden (Cochrane, 1971). Bei der Bewertung ärztlicher Eingriffe und bei der Entscheidung über diagnostische und therapeutische Massnahmen bedarf es einer differenzierteren Betrachtungsweise. Patient-Outcome Analysen lassen weitreichendere Aussagen zu.

Neben der vergleichenden Bewertung unterschiedlicher diagnostischer und therapeutischer Verfahren gibt es weitere Anwendungsfelder für Outcome-Analysen. So werden Untersuchungen des Outcome zunehmend im Qualitätsmanagement eingesetzt. Hier dienen sie neben der Effizienzanalyse der Entwicklung von Indikationen für diagnostische und therapeutische Verfahren.

Die theoretischen Grundlagen der Outcome-Forschung sind älter. Ihre Umsetzung in Form klinischer Studien fanden sie jedoch erst zu Beginn der 90er Jahre. Fineberg beschrieb 1978 ein mehrstufiges hierarchisches Modell, das die vergleichende Beurteilung der Effizienz diagnostischer Verfahren ermöglichen sollte.

Neben der Beschreibung des neu entwickelten Verfahrens zur Integration funktioneller Bilddaten in die bildgesteuerte Therapie steht die Bewertung dieser Methode hinsichtlich ihrer Effizienz im Vordergrund dieser Arbeit. Anhand der erhobenen Daten ist es gelungen, sinnvolle Indikationen für das Verfahren einzugrenzen. Die beschriebene Methode zur Integration der funktionellen Magnetresonanztomographie in die bildgesteuerte Therapie fand bislang in der Therapie supratentorieller Tumoren Anwendung.

## 2 Methode

### 2.1 BOLD- Effekt und apparative Voraussetzungen zur Darstellung kortikaler Aktivierung in der MRT

Aufgrund der physikalischen Prinzipien, auf denen die fMRT beruht, sind zu deren klinischer Anwendung apparative Voraussetzungen zu erfüllen. Die beobachtbaren Veränderungen der Signalintensität sind gering und proportional zur Stärke des statischen Magnetfeldes. Daher ist eine sinnvolle Anwendung der Methode erst oberhalb einer Feldstärke von 1 Tesla, das heißt in der Regel nur mit supraleitenden Systemen möglich. Die meisten Veröffentlichungen stammen aus Untersuchungen an 1,5 T- oder 2,0 T-Systemen. In einigen Zentren kommen auch kommerzielle 3,0 T- oder 4,0 Tesla-Forschungsmagneten zum Einsatz (Cuenod, 1995; Binder, 1996; Cohen, 1997; Engel, 1997; Reppas, 1997; Fulbright, 1998; Samuel, 1998; Goldstein, 1998; Mattay, 1998; Sobel, 1998; Epstein, 1998).

Zur gleichzeitigen Erfassung grösserer Volumina, bzw. zur Verkürzung der Untersuchungszeiten ist die Anwendung schneller Gradientenechosequenzen und der sogenannten Echo-Planar-Imaging Technik (EPI) notwendig. Damit sind entsprechende Anforderungen an die Stärke, Steilheit und Schaltzeiten des Gradientensystems verbunden. Die Untersuchungen werden mit der Kopfspule (Helmholtz oder Birdcage-Geometrie) durchgeführt. Für jede der nachfolgend beschriebenen Modalitäten ist grundsätzlich auf eine ausreichende Fixierung des Kopfes zu achten, um Bewegungsartefakte so gering wie möglich zu halten. Atmung, Puls und Liquorpulsation sind physiologische Bewegungen, die zum Teil durch Triggerung der Messungen oder artefaktunterdrückende Messsequenzen ausgeglichen oder in ihrer störenden Auswirkung auf das Ergebnis minimiert werden können. Darüber hinaus ist es, insbesondere bei der Darstellung der periodischen Änderung des regionalen Blutflusses unter funktioneller Stimulation eloquenter Areale unter Umständen zweckmässig, ebenfalls periodisch auftretende Artefakte zu minimieren, wie sie etwa durch das Ein- und Ausschalten apparativer Hilfsmittel (Diaprojektor, Stroboskoplicht etc.) entstehen können.

Über die Regulation der neurovaskulären Koppelung bei cerebraler Aktivierung ist bisher wenig bekannt. Bei Aktivierung kortikaler Areale mit einer umschriebenen Funktion nimmt die Durchblutung des betroffenen Gebiets deutlich zu. Dabei kommt es zu einer Überkompensation des erhöhten Sauerstoffbedarfs. Der Anstieg des Sauerstoffgehalts des Blutes trägt sich bis in die postkapillären Venolen und Venen durch. Das Korrelat erhöhten Sauerstoffgehaltes im Blut ist der Anstieg des oxygenierten Hämoglobins. Damit ist jedoch ein Absinken der Konzentration des deoxygenierten Hämoglobins verbunden. Bei der Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD) Methode dient dieser Konzentrationsabfall des deoxygenierten Hämoglobins als endogenes Kontrastmittel. Bei der Aufnahme von  $O_2$  verändert das zentrale Eisenatom im Hämoglobin seine Wertigkeit von  $Fe^{3+}$  zu  $Fe^{2+}$ .  $Fe^{3+}$  hat paramagnetische Eigenschaften und führt zu lokalen Magnetfeldinhomogenitäten. Diese Magnetfeldinhomogenitäten bewirken einen schnellen  $T2^*$ -Zerfall im Sinne einer Dephasierung der angeregten Protonen. Der  $T2^*$ -Zerfall und dessen zeitlicher Verlauf bewirken in  $T2^*$ -gewichteten Gradientenechosequenzen eine Abnahme der Signalintensität um 5-8%. Die aus der kortikalen Aktivierung resultierende Verschiebung der Konzentration des oxygenierten Hämoglobins gegenüber der Konzentration des deoxygenierten Hämoglobins manifestiert sich in den beschriebenen  $T2^*$  gewichteten Gradientenechosequenzen in einem Anstieg der Signalintensität um 6-8%. Auf diesem Signalintensitätsanstieg, dessen Nachweis sowie dessen statistischer Auswertung basiert die funktionelle Magnetresonanztomographie.

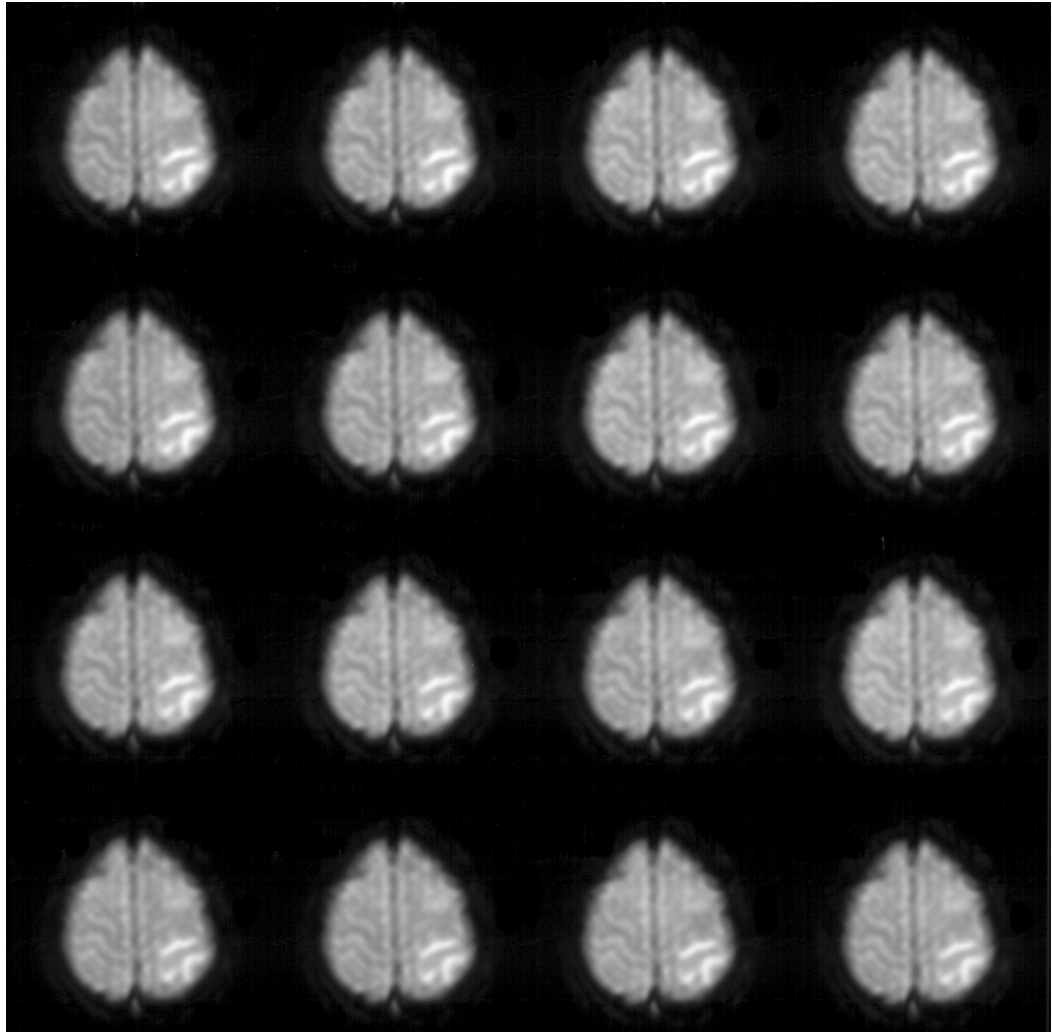


Abbildung 1: T2\* betonte Bilder. Eine funktionelle Untersuchung besteht aus 40 solcher Aufnahmen, die in 5 Schichten mit einer Akquisitionszeit zwischen 5-7 Sekunden pro dynamischem Scan gemessen werden.

Um lokale Durchblutungsänderungen durch den BOLD-Effekt nachweisen zu können, bedarf es Sequenzen, die eine hohe zeitliche Auflösung ermöglichen. Bei den gegenwärtig in Hochfeldscannern verbreiteten Gradientensystemen liegt die zeitliche Auflösung für ein Volumen von 35 mm x 230 mm x 230 mm etwa bei 5 s. Die Matrix der verwendeten Sequenzen liegt bei 64 x 64 Pixel. Die funktionellen Studien wurden mit einer schnellen Gradientenechosequenz bei folgenden Sequenzparametern durchgeführt:

TR: 300 ms, TE: 40, Flip: 35°, FOV: 230, Matrix: 64 x 64, Schichtdicke: 7mm, 5 Schichten.

Eine funktionelle Untersuchung bestand aus jeweils 40 Einzelakquisitionen pro Schicht.

### Paradigma

Die Aktivierung kortikaler Areale erfolgt bei den funktionellen Untersuchungen stets nach dem gleichen Muster. Auf 5 Akquisitionen in Ruhe folgen 5 Akquisitionen während Aktivierung. Insgesamt besteht eine funktionelle Untersuchung aus vier Phasen der Aktivierung und vier Phasen der Ruhe. Neurophysiologische Studien zeigen eine sehr enge zeitliche Koppelung der Aktivierung kortikaler Areale und der Änderung der lokalen Perfusion. Der dieser neurovaskulären Koppelung zugrunde liegende Mechanismus ist bislang nicht bekannt.

In den von mir durchgeführten Untersuchungen wurden die kortikalen, primärmotorischen Hand- bzw. Fussareale durch unterschiedliche Paradigmen stimuliert. Zur Aktivierung motorischer Handareale führten die Patienten alternierende Bewegungen mit den Fingern einer Hand durch. Bei diesem Paradigma bewegen sich der Ober- und Unterarm nicht. Um die Lage des motorischen Fußareals sicher lokalisieren zu können, wurden die Patienten aufgefordert, mit dem Fuß Greifbewegungen durchzuführen. Die Aktivierung erfolgte nach dem oben beschriebenen Muster.

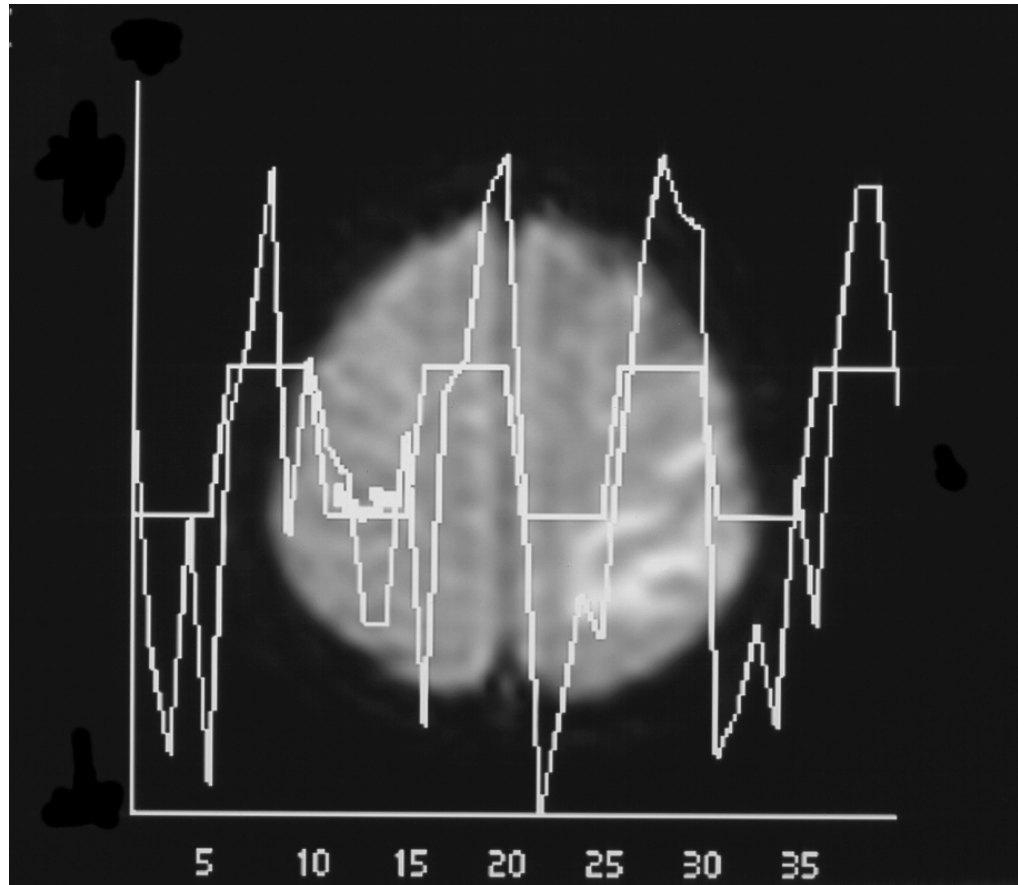


Abbildung 2: Verlauf der Signalintensität im weiss gekennzeichneten Volumen. Bei dem Patienten wurde ein links parietal gelegenes Glioblastom diagnostiziert. Die kortikale Aktivierung erfolgte durch „finger tapping“ der linken Hand.

Eine Stimulation motorischer Areale wurde auch bei Patienten durchgeführt, bei denen keine enge Lagebeziehung zwischen Tumor und eloquentem Areal anzunehmen war. Aufgrund der Komplexität der an der Sprachgestaltung beteiligten Hirnareale gestaltete sich die Darstellung von Spracharealen schwieriger. Über einen Diaprojektor, der außerhalb des Scannerraums stand, wurden den Patienten einzelne Buchstaben auf eine Leinwand projiziert, die sie im Tomographen liegend über einen an der Kopfspule befestigten Spiegel lesen konnten. Die Patienten wurden aufgefordert, zu den einzelnen Buchstaben Worte zu bilden, ohne diese auszusprechen. Die auf die Leinwand projizierten Buchstaben wechselten alle 5 – 6 Sekunden. Auch hier erfolgte die Aktivierung der Sprachzentren im „boxcar“-Muster. Für die spätere Referenzierung müssen vor Beginn der Untersuchung Klebmarker am Kopf des Patienten befestigt werden.

### Untersuchungsgang

Die magnetresonanztomographischen Untersuchungen wurden an dem 1,5 Tesla Hochfeldmagneten, Gyroscan ACS NT (Philips, Best, Niederlande) durchgeführt. Dieses Gerät ist mit dem EPI-fähigem Gradientensystem Powertrak 1000 (Philips, Best, Niederlande) ausgestattet. Die funktionellen Untersuchungen wurden nach dem im folgendem beschriebenen Schema durchgeführt.

1. Für die Neuronavigation wurde ein hochaufgelöster, anatomischer Datensatz erstellt. Dazu wurde eine sagittal geschichtete, kontrastmittelgestützte 3D Gradientenechosequenz (TR: 14, TE: 5,8, Flipwinkel: 40°, FOV= 230, 180 Schichten, Schichtdicke 1mm) verwendet. Aus dem 3D Datensatz wurden anschließend transversale Rekonstruktionen errechnet, auf die der Übertrag aktivierter Areale aus den funktionellen Aufnahmen erfolgte.
2. Die funktionelle Untersuchung wurde mit einer BOLD-sensitiven, T2\*-betonten Gradientenechosequenz (TR: 300 ms, TE: 40, Flip: 35°, FOV: 230, Matrix: 64 x 64, Schichtdicke: 7mm, 5 Schichten) in axialer Schichtrichtung durchgeführt. Diese wurden zur Lokalisation primärmotorischer Hand- bzw. Fussareale auf den lobus parietalis und lobus frontalis eingestellt. Im Anschluss an die funktionellen Untersuchungen wurden zur anatomischen Darstellung transversal geschichtete, T2 betonte Turbo Spinechosequenzen (TR: 5600, TE: 120, Turbofaktor 13, FOV: 230, Schichtdicke 7 mm, 5 Schichten) in exakt den räumlichen Koordinaten der funktionellen Untersuchung durchgeführt. Diese dienten der räumlichen Zuordnung aktivierter Areale.
3. Zur Untersuchung der sensomotorischen Sprachareale wurden die transversal geschichteten, T2\* betonten Sequenzen parallel zur Sylvischen Fissur eingestellt. Diese Einstellung erlaubt die Darstellung des Broca und Wernicke Areals in einer Untersuchung. Auch hier wurden im Anschluss an die Untersuchung anatomische T2 betonte Turbo Spinechosequenzen durchgeführt.

### Statistische Auswertung der funktionellen Untersuchung

Die Auswertung der funktionellen Untersuchung erfolgte mit dem Brain Activation Processing Tool (Release 6.2, Philips, Best, Niederlande), einer Software, die die statistische Auswertung der dynamischen Untersuchungen in einer voxelbasierten Analyse durchführt. Bei den 40 Einzelacquisitionen, die eine 64 x 64 Matrix aufweisen und in fünf Einzelschichten vorliegen, wurde die Signalintensität im zeitlichen Verlauf pixelweise in einer Reihe statistischer Tests mit dem vorgegebenem Paradigma verglichen.

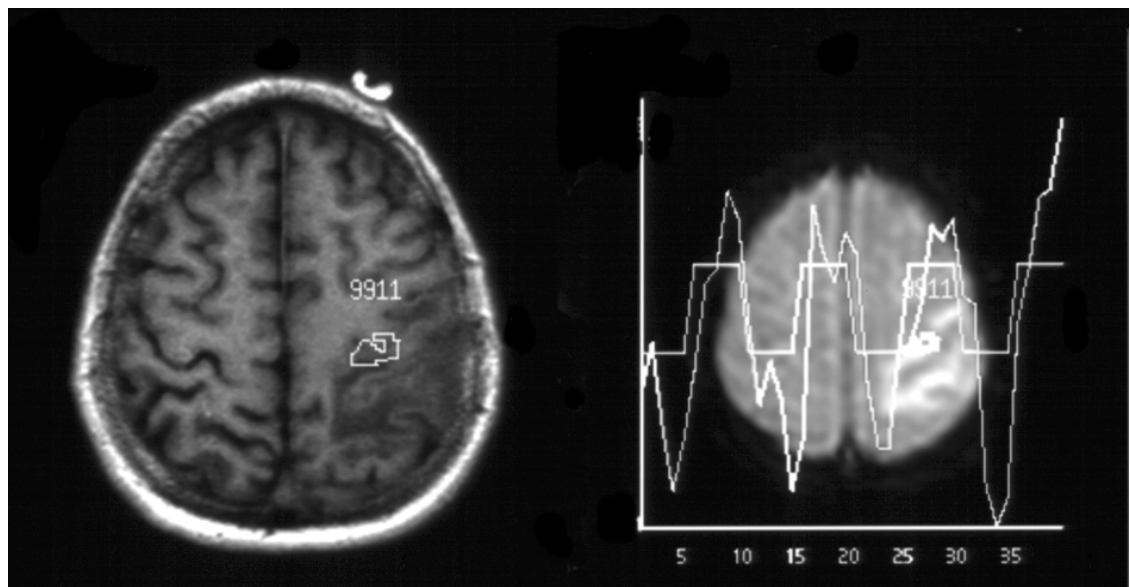


Abbildung 3: Einfacher Übertrag eines mit dem gewählten Paradigma hochkorrelierten Areals auf eine T1 betonte anatomische Darstellung beim selben Patienten. Bei dieser Untersuchung bei einem Patienten mit einem links parietal gelegenen Glioblastom wurde das primärmotorische Handareal der rechten Hand aktiviert.

Für die statistische Auswertung der Signalintensitätsverläufe kam der einfache student t-Test zur Anwendung. Durch Kreuzkorrelation wird der Korrelationskoeffizient bestimmt. Aus der im t-Test ermittelten Standardabweichung für die einzelnen Pixel errechnet sich der Z-Wert. Zur Dokumentation der Ergebnisse der statistischen Analyse wurden Korrelationskarten berechnet.

Für die Auswertung der funktionellen Untersuchungen wurde bei der Aktivierung motorischer Handareale ein Korrelationskoeffizient von 0,6 in der Kreuzkorrelation als Schwellenwert gewählt. Der Schwellenwert bei komplexeren Paradigmen, wie sie etwa zum Nachweis motorischer Sprachzentren notwendig sind, mußte mit 0,4 niedriger gewählt werden. Die anschließend erstellten Korrelationskarten machen die Ergebnisse der statistischen Auswertung deutlicher. Hier werden lediglich die Pixel dargestellt, deren Signalintensitätsverläufe oberhalb des gewählten Schwellenwertes mit dem Muster der neuronalen Aktivierung korreliert sind. Anschließend wurden die Korrelationskarten auf anatomische Bilddatensätze, die mit identischen Raumkoordinaten akquiriert worden waren, übertragen. Hier erfolgte erneut eine Plausibilitätskontrolle, wobei besonders darauf geachtet wurde, ob die nachgewiesenen Aktivierungen tatsächlich kortikal gelegen waren und nach neuroradiologischen Kriterien den eloquenten Arealen entsprachen, die nachzuweisen war (Yousry, 1997).

## **2.2 Postprocessing, Bildfusion**

Die anatomischen und die funktionellen Bilddaten wurden zur Bildverarbeitung vom Gyroscan ACS NT über ein hauseigenes Netzwerk an eine SGI O<sub>2</sub> (Silicon Graphics, Mountain View, CA, USA) überspielt. Der Rechner verfügt über eine R5000 CPU und einen Arbeitsspeicher von 256 MB RAM. Dieser Arbeitsspeicher ist notwendig, um die grossen Datenmengen sinnvoll bearbeiten zu können. Die gesamte Bildverarbeitung wurde mit einer im Rahmen des von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderten Graduiertenkollegs 331 erstellten Software durchgeführt.

Die gemeinsame Registrierung des anatomischen Datensatzes mit den Korrelationsbildern der funktionellen Studie läßt sich mit den üblichen Verfahren der landmarken-, oberflächen- bzw. voxelbasierten Registrierung nicht durchführen. Ihrem Wesen entsprechend sind Korrelationsbilder graphische Darstellungsformen statistischer Zusammenhänge und enthalten keine räumlichen Informationen. Diese Ortsinformationen sind jedoch die Grundlage für die anschließend mit einer modifizierten Version des Programms AVS (Advanced Visual System, Waltham, MA, USA) durchgeführten halbautomatischen bzw. automatischen Registrierungen. Um die Integration der funktionellen Information aus den Korrelationsbildern in den für die Neuronavigation erstellten anatomischen Datensatz möglich zu machen, erfolgte die Registrierung mit einem weiteren T1 gewichteten, anatomischen Datensatz. Da dieser Datensatz mit identischen Raumkoordinaten erstellt wurde, stimmt er räumlich exakt mit dem in der funktionellen Studie untersuchten Volumen überein.



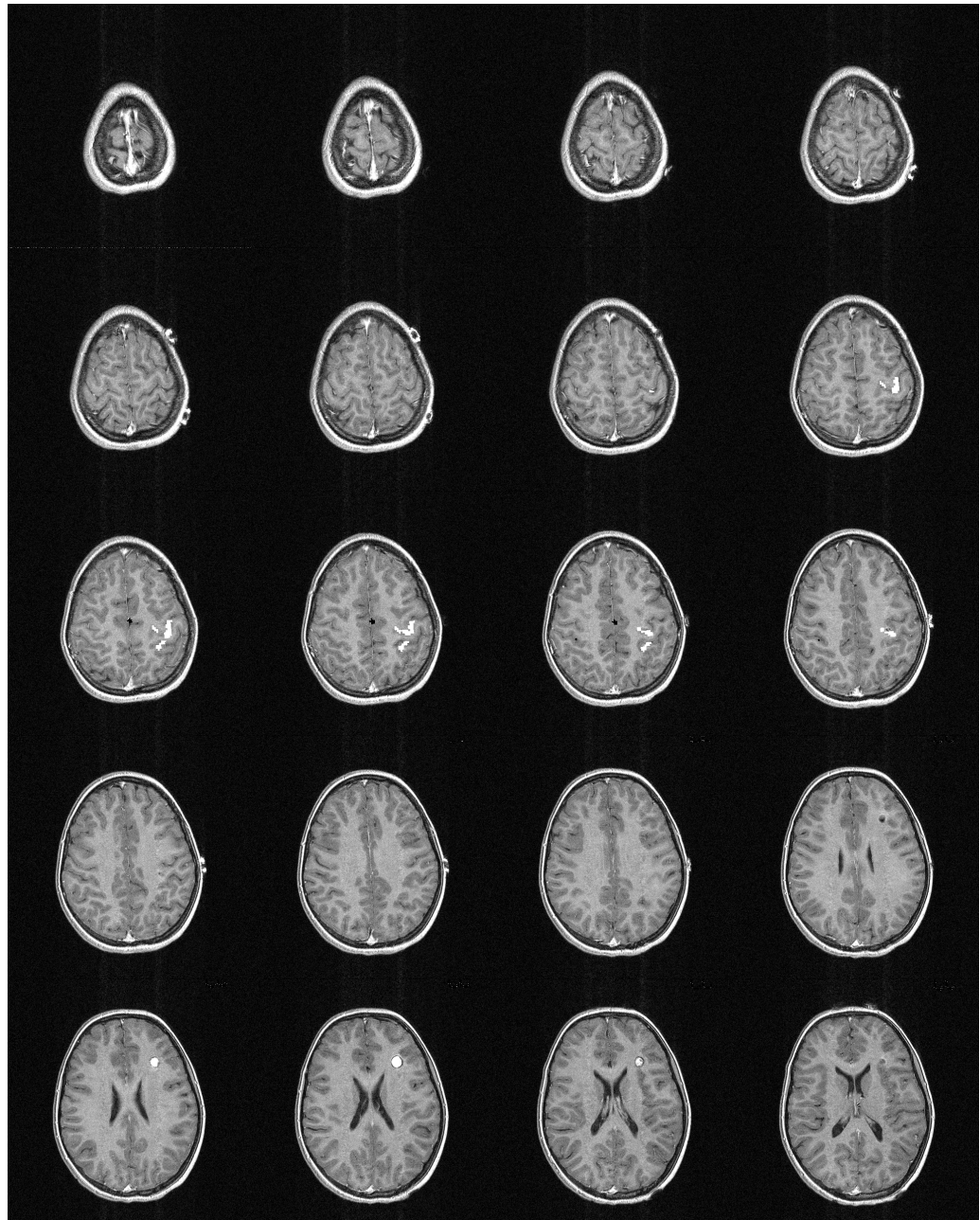


Abbildung 4: Darstellung eines fusionierten Datensatzes. Die funktionellen Informationen, hier die Lage des motorischen Handareals der rechten Hand bei einem 14-jährigen Mädchen mit Cavernomen links frontal sowie im Gyrus praecentralis links, finden sich als weiß gekennzeichnetes Volumen in den T1-betonten Datensatz integriert. Der navigierte, neurochirurgische Eingriff wurde auf diesem fusionierten Datensatz basierend durchgeführt. Man beachte die Klebmarker links frontal und parietal.

Mit diesem anatomischen Datensatz ließ sich eine geometrisch exakte Registrierung mit dem zur Navigation verwandten Datensatz durchführen. In dem entwickelten methodischen Ansatz zur Integration funktioneller Bilddaten in die bildgesteuerte Therapie zerebraler Tumoren wurden die Registrierungen durch eine automatische Optimierung der integralen geometrischen Voxelinformation beider Datensätze erreicht. Zusätzlich wurde ein mehrdimensionaler Algorithmus durchgeführt, der mathematisch die optimale Festkörpertransformation errechnet (Hill, 1991; Studholme, 1997/1998).

Das Ergebnis der Registrierung wurde vor der eigentlichen Bildfusion auf seine Plausibilität

kontrolliert. Vor der Bildfusion wurden die in Anlehnung an die funktionelle Studie erstellten anatomischen Datensätze und die Korrelationsbilder ausgetauscht. Der Schwellenwert für die Korrelationsbilder wurde so gewählt, dass in den Korrelationskarten lediglich hochkorrelierte Areale zur Darstellung kommen. Die Fusion erfolgte in Analogie zu dem von Grzeszczuk 1992 beschriebenen Verfahren (Grzeszczuk, 1992). Der fusionierte Datensatz wurde in transversalen Schichten reformatiert und über standard file transfer protocol (ftp) für die navigierte Operation an das Neuronavigationssystem MKM (Zeiss, Oberkochen) überspielt.

### **2.3 Neuronavigation**

In der Abteilung für Neurochirurgie der Charité wird für navigierte Operationen der Mehr-Koordinaten-Manipulator, MKM (Zeiss, Oberkochen) verwendet

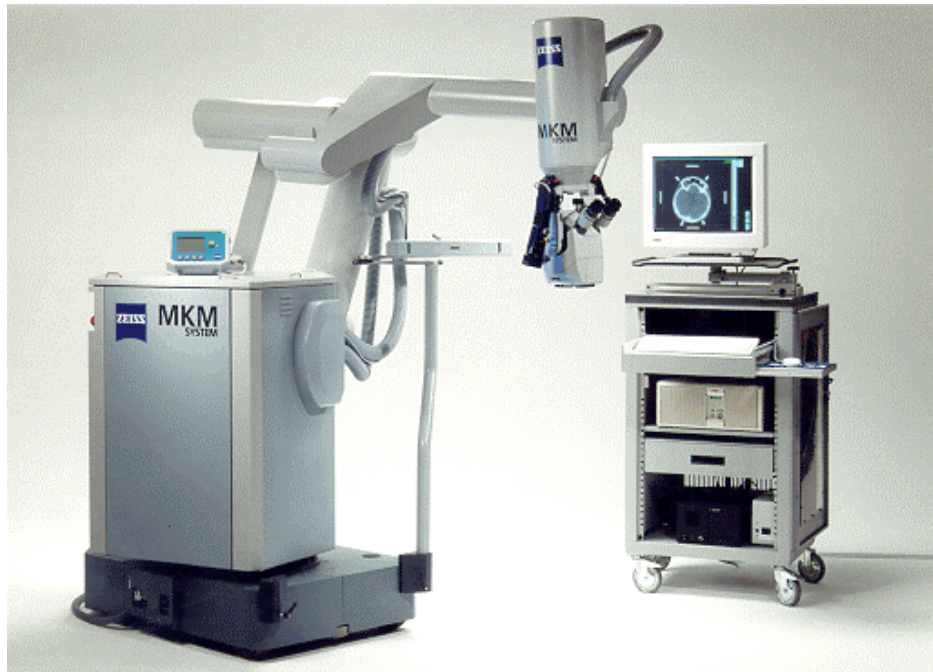


Abbildung 5: Navigationssystem MKM mit Operationsmikroskop, Roboterarm und Bedienkonsole

Die Bildverarbeitung für die Operationsplanung und die navigierte Therapie erfolgte mit dem Programm Stereotaxy Targeting Programm, STP (Leibinger, Freiburg). Nach der Referenzierung werden Bewegungen des Operationsmikroskop im Raum durch die Bewegungen an den sechs Achsen des Roboterarms berechnet und durch das Programm STP auf den präoperativ eingespielten und referenzierten Datensatz übertragen.



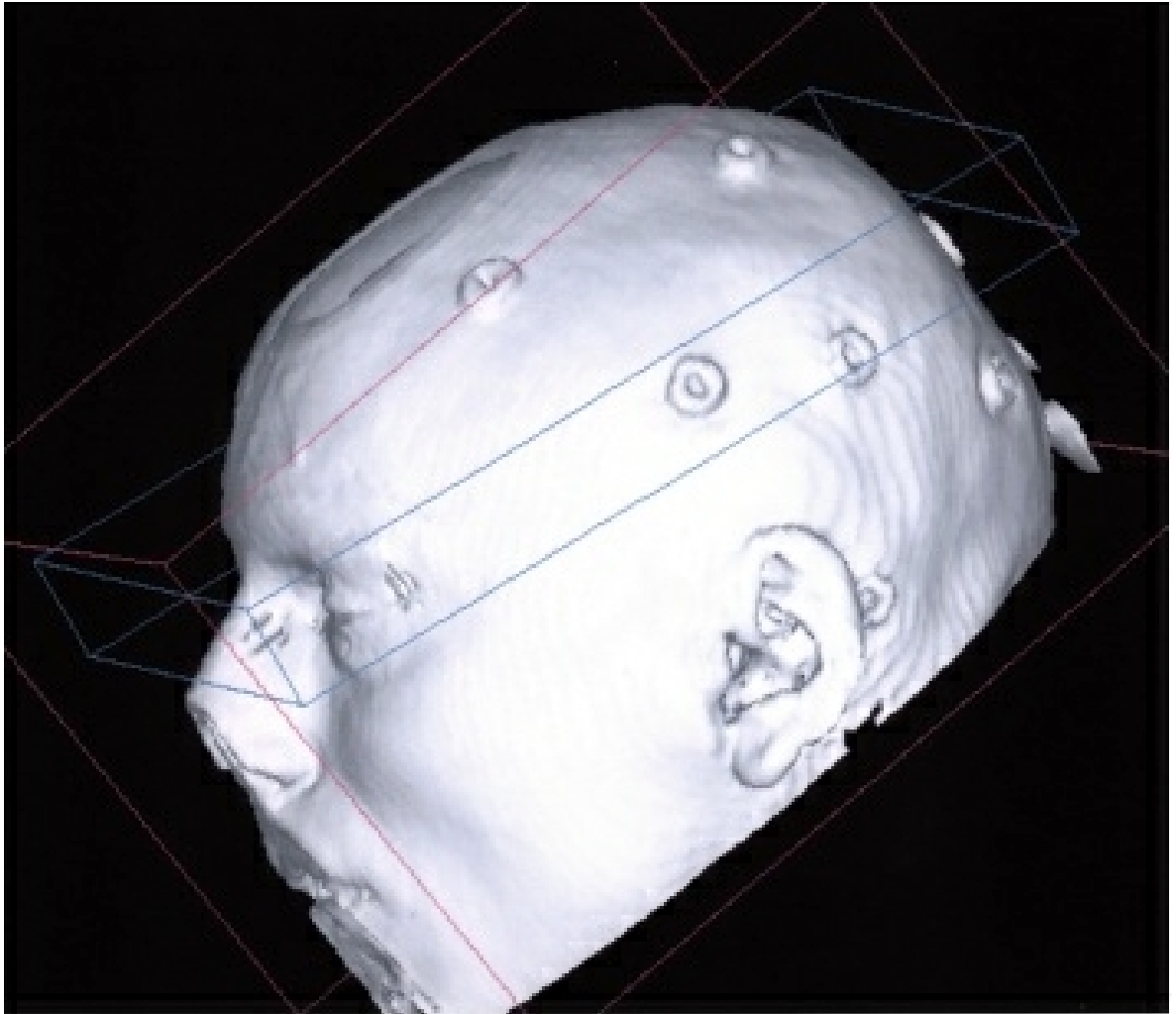


Abbildung 7: 3D-Oberflächenrekonstruktion des anatomischen, T1 betonten Datensatzes. Hier sind die Oberflächenmarker, über die die Referenzierung, d.h. die Verbindung der räumlichen Information aus dem Datensatz mit den Verhältnissen am Patienten erfolgt, deutlich erkennbar.

Die Menustruktur von STP gibt folgenden Ablauf in der Behandlung der Bilddaten vor:

#### Einlesen der Bilddaten:

Für die Navigation werden hochaufgelöste, T1 betonte MRT-Datensätze in transversaler Schichtführung verwendet. Nach der Fusion mit den Daten der funktionellen Untersuchung wurden die fusionierten Bilder als DICOM-Datensätze, wie bereits beschrieben, über ein hauseigenes Netzwerk an das Navigationssystem MKM überspielt. Am MKM erfolgte zunächst eine weitere automatisch durch das System durchgeführte Plausibilitätskontrolle. Eine letzte Kontrolle erfolgt vor Beginn des operativen Eingriffs. Von entscheidender Bedeutung für die Navigation ist die korrekte räumliche Orientierung der Bilddaten, die hier ein letztes mal verifiziert wird.

#### Transformation/ Referenzierung

Im Programm Stereotactic Targeting Planning (STP) steht eine Anwendung für die Planung und Durchführung neurochirurgischer Eingriffe unter Verwendung von Navigationshilfen (MKM, SMN, STN) zur Verfügung.

#### Konturen

Die Konturen der für Planung und Durchführung des Eingriffs entscheidenden Strukturen werden zunächst im zugrunde gelegten Datensatz identifiziert und markiert.

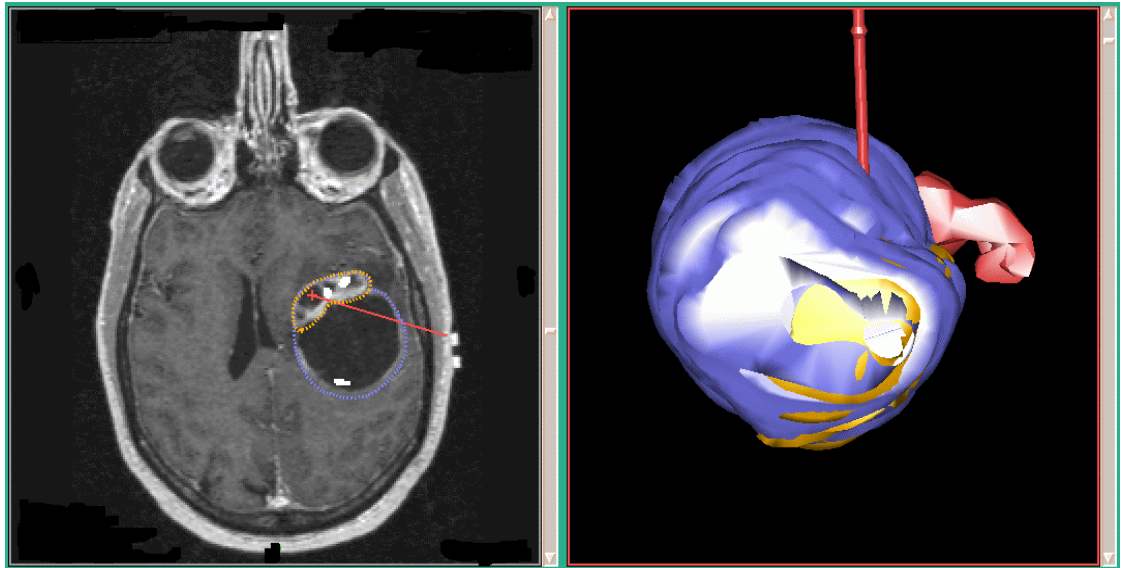


Abbildung 8: Planung des operativen Eingriffs bei einem links temporal gelegenen, zystischen Gliom im Programm STP. In der 3-D-Rekonstruktion ist das motorische Sprachareal als rotes Volumen dargestellt. Der rote Pfeil entspricht der Trajektorie in der optischen Achse des Operationsmikroskops.

Bei kleineren Prozessen erlaubt dieses Vorgehen ein sicheres Auffinden der Läsion. Im Fall der Integration von fMRT-Daten kann das eloquente Areal und dessen räumliche Lagebeziehung zum Tumor verdeutlicht werden. Intraoperativ besteht die Möglichkeit, die Konturen des funktionellen Areals und die Zielregion in die Mikroskopoptik einzublenden.

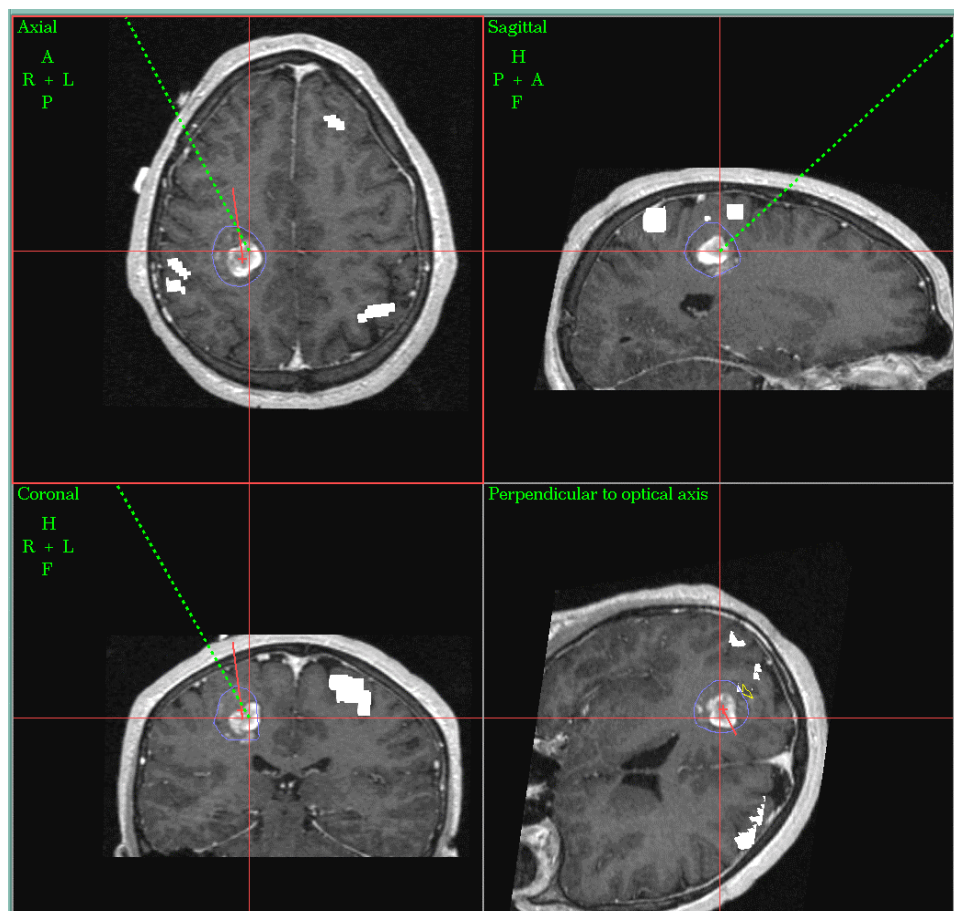


Abbildung 9: Strukturen, die für den operativen Eingriff von Bedeutung sind können durch das Programm STP im Datensatz gekennzeichnet werden und in allen drei Raumebenen sowie der Trajektorie des OP-Mikroskops betrachtet werden. In diesem Fall wurde ein rechts parietal gelegenes Gliom II° operiert. Das motorische Handareal der linken Hand findet sich als weiss markiertes Volumen in den Datensatz integriert.

Intraoperativ kann der Operateur sich die präoperativ markierten Zielstrukturen, wie etwa den Tumor, Blutgefäße oder eloquente Hirnareale in das Okular des Operationsmikroskop einspielen lassen. Das System gibt die Distanz vom Fokus bis zur Zielstruktur in Millimetern an.

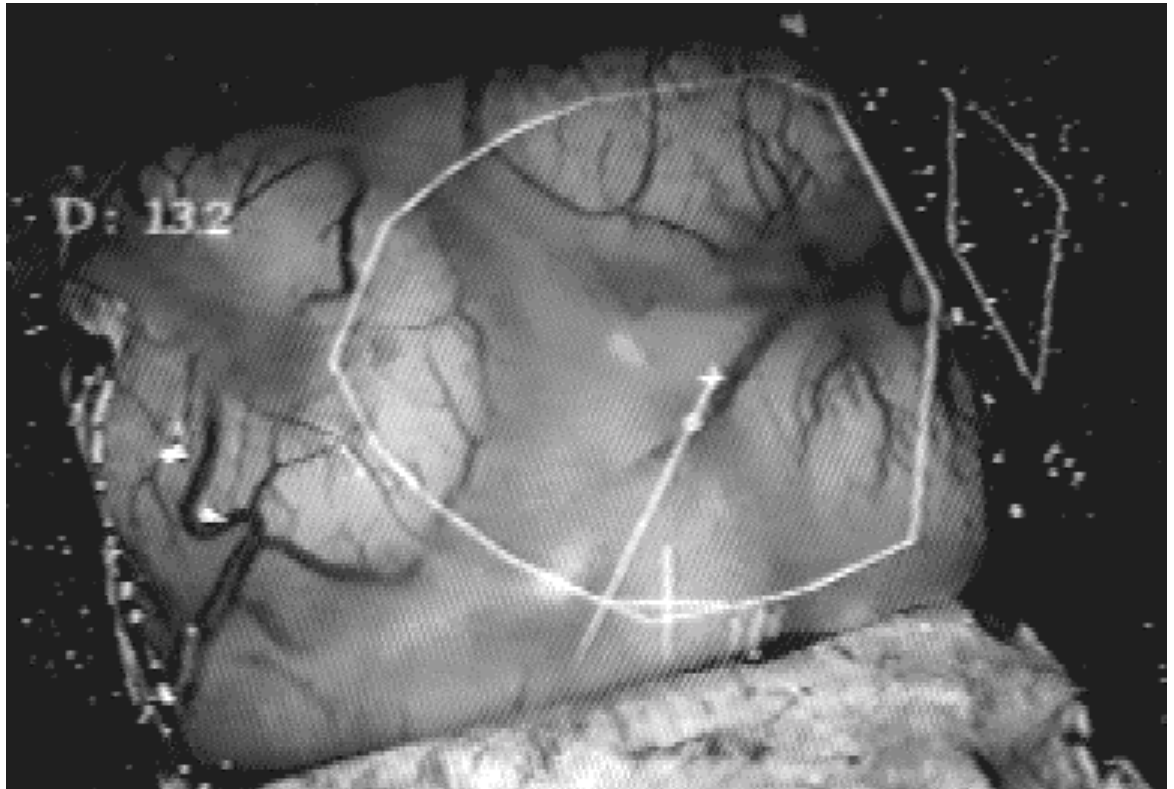


Abbildung 10: Intraoperative Einstellung aus dem Okular des Operationsmikroskops bei der operativen Entfernung eines links temporal gelegenen zystischen Meningeoms. Der Tumor ist als grosse, zentrale Kontur wiedergegeben. Die Entfernung der Zielstruktur vom Fokus des Operationsmikroskop beträgt 13,2 mm. Das motorische Sprachzentrum liegt lateral des Tumors und ist in dieser Ansicht als rautenförmige Kontur wiedergegeben.

## 2.4 *Wirksamkeitsanalyse der fMRT bei Hirntumorkranken*

Zur Effizienzbeurteilung diagnostischer und therapeutischer Verfahren existieren unterschiedliche Ansätze. Ein gängiges Instrument zur Durchführung von Effektivitätsanalysen wurde 1982 durch die Arbeit des wissenschaftlichen Komitees des National Council of Radiation Protection and Measurements unter der Leitung von Lusted entwickelt (Fryback, 1991). Die noch heute akzeptierte Form analysiert neue diagnostische Verfahren in einem sechsstufigen hierarchischen Modell. Die Kriterien nach denen die Bewertung erfolgt sind im folgenden aufgeführt.

**1. Ebene: Technische Wirksamkeit**

Bewertung der Methode auf der Bildebene

**2. Ebene: Wirksamkeit in Bezug auf die diagnostische Genauigkeit:**

Bewertung der Methode aufgrund der diagnostischen Aussagen, die sich aus einem Bild machen lassen.

**3. Ebene: Wirksamkeit in Bezug auf das diagnostische Denken:**

Bewertung der Methode aufgrund des Einflusses auf die Diagnose des behandelnden Arztes.

**4. Ebene: Therapeutische Wirksamkeit:**

Bewertung der Methode aufgrund der therapeutischen Konsequenzen, die aus dem Informationsgewinn über das diagnostische Verfahren erwachsen.

**5. Ebene: Wirksamkeit in Bezug auf das Patient-Outcome:**

Bewertung der Methode aufgrund des Nutzens der diagnostischen Maßnahmen für den einzelnen Patienten u.a. gemessen am funktionellem Ergebnis, dem Zugewinn oder Verlust an Lebenszeit oder der Lebensqualität.

**6. Ebene: Wirksamkeit in Bezug auf die Gesellschaft:**

Bewertung der Methode aufgrund von Kosten und Nutzen, die durch die Untersuchungen entstehen.

Zur Beurteilung der diagnostischen Bedeutung der präoperativen fMRT für die Planung und Durchführung therapeutischer Eingriffe zur Behandlung supratentorieller Tumoren wurden zwei unterschiedliche Erhebungen durchgeführt.

Zunächst wurden die durchgeführten funktionellen Untersuchungen in Anlehnung an das von Lusted vorgestellte Modell auf ihre diagnostische Bedeutung hin ausgewertet.

**Auswahlkriterien zur Bewertung der fMRT Untersuchungen**

In die Auswertung sind sämtliche fMRT-Untersuchungen aufgenommen worden, die auf Anfrage der Abteilung für Neurochirurgie der Charité zur Lokalisation eloquenter Areale bei Patienten mit supratentoriell gelegenen Hirntumoren durchgeführt wurden. Die Untersuchungen wurden zwischen dem 1.1.1998 und dem 31.5.1999 vom Promovenden durchgeführt und ausgewertet.

**Zielgrößen****2.4.1 1. Ebene: Technische Wirksamkeit**

Hier wurden generelle Eigenschaften der Bilddaten untersucht. Dazu zählen die räumliche Auflösung, die Voxelgröße, das Field of view (FOV) und der Korrelationskoeffizient, mit dem Paradigma und Aktivierung korreliert waren.

#### 2.4.2 2. Ebene: Wirksamkeit auf die diagnostische Genauigkeit

Hier erfolgte die Bewertung der Plausibilität bezüglich der anatomischen Lage des aktivierten Areals in einer numerischen Skala. Dieser Beurteilung wurden sämtliche durchgeführte funktionelle Untersuchungen zu Grunde gelegt. Die Beurteilung erfolgt im Vergleich zu einem einfachen Verfahren zur Lokalisierung des sensomotorischen Kortex anhand morphologischer Eigenarten des Gyrus präcentralis (Yousry 1998).

Zusätzlich wurden Faktoren ermittelt, die einen Einfluss auf das Gelingen der fMRT-Untersuchung gehabt haben. Dazu zählen vor allem die Histologie des Tumors, die Lagebeziehung zwischen Tumor und dem nachzuweisendem eloquenten Areal und das gewählte Paradigma. Die Plausibilität der einzelnen fMRT Studien wurde nach neuroanatomischen Kriterien wie folgt bewertet:

1. Die nachgewiesene Aktivierung liegt in der entsprechenden anatomischen Region.
2. Die nachgewiesene Aktivierung liegt innerhalb eines Sulcus in unmittelbarer Nähe der entsprechenden anatomischen Region.
3. Die nachgewiesene Aktivierung und deren anatomische Lage sind nicht kongruent.

#### 2.4.3 3. Ebene: Wirksamkeit auf das diagnostische Denken

Auf dieser Ebene erfolgt die Beurteilung der diagnostischen Relevanz einer Methode. Zu ihrer Bewertung wurde die Lagebeziehung der nachgewiesenen eloquenten Arealen zum Tumor bei den 40 untersuchten Patienten in Beziehung gesetzt. Anhand der Lagebeziehung wurde entschieden, ob der Nachweis des eloquenten Areals für die weitere Therapie von Bedeutung sein würde. Die Beurteilung erfolgte nach den im folgenden aufgeführten Kriterien:

- Eloquentes Areal vom Tumor infiltriert bzw. komprimiert
- Eloquentes Areal liegt im Bereich des perifokalen Ödem
- Eloquentes Areal liegt an das perifokale Ödem angrenzend.
- Eloquentes Areal ist durch die vom Tumor verursachten Massenverschiebung indirekt verlagert.
- Eloquentes Areal steht in keiner Beziehung zum Tumor.

#### 2.4.4 4. Ebene: Therapeutische Wirksamkeit

Zur Beurteilung der therapeutischen Relevanz der fMRT wurden die bei den 40 untersuchten Patienten durchgeführten Therapien betrachtet. In einer retrospektiven Betrachtung wurden die Therapieänderungen und die Wahl des operativen Zugangsweges als Maß der therapeutischen Wirksamkeit der Methode betrachtet.

#### 2.4.5 5. Ebene: Wirksamkeit in Bezug auf das Patient-Outcome

Die Wirksamkeit der Methode in Bezug auf das Patient-Outcome wurde am funktionellen Ergebnis des neurochirurgischen Eingriffs gemessen. Zur Beurteilung des Patient-Outcome wurden der neurologische Status bei Aufnahme mit dem neurologischen Status bei Entlassung bzw. Verlegung miteinander verglichen und in drei mögliche Outcome-Klassen unterteilt. Diese wurden durch einen Vergleich des prä- sowie des postoperativen neurologischen Status ermittelt.

Dazu wurden folgende Gruppen gebildet:

- Funktioneller Status verbessert
- Funktioneller Status unverändert
- Funktioneller Status verschlechtert

Die Beurteilung des prä- und postinterventionellen Status erfolgte auf der Grundlage der neurologischen Aufnahme bzw. Entlassungsuntersuchung. Der ermittelte neurologische Status wurde in vier verschiedene Klassen unterteilt:

1. Keine Behinderung
2. Leichte Behinderung (Leichte motorische oder sensorische Aphasie oder Parästhesien oder Schwäche 1-2° in einer Extremität ).
3. Mittelgradige Behinderung (Mehrere der unter 2. aufgeführten oder leichte sensomotorische Aphasie oder Schwäche 1-2° in mehr als einer Extremität oder Sensibilitätsausfälle oder Schwäche 3-4° in einer Extremität oder ein einmaliger cerebraler Krampfanfall).
4. Schwere Behinderung (Mehrere der unter 3. aufgeführten oder ausgeprägte Aphasie oder Hemiparese oder ausgeprägte mnestiche Störungen oder wiederholte cerebrale Krampfanfälle).

### **Primäre und sekundäre Endpunkte**

Um die Wirksamkeit der fMRT in Bezug auf das Patient Outcome sinnvoll beurteilen zu können, wurden alle Patienten erfaßt, die in den Jahren 1997 und 1998 in der Klinik für Neurochirurgie der Charité an supratentoriell gelegenen Tumoren operierten worden waren. Zusätzlich zu den anschließend aufgeführten Merkmalen wurde das funktionelle Ergebnis der 244 Eingriffe nach dem oben beschriebenen Verfahren evaluiert. In jedem einzelnen, in die Erhebung aufgenommenen Fall lag die vollständige Krankenakte vor. Mit Hilfe eines eigens erstellten Fragebogens wurden die im folgenden aufgeführten Zielgrößen erfasst.

Das funktionelle Ergebnis des neurochirurgischen Eingriffs war primärer Endpunkt der Untersuchung. Sekundäre Endpunkte der Erhebung sind weiter unten aufgeführt.

Zu erhebene Daten waren:

#### **Persönliche Daten:**

Name, Alter und Geschlecht

#### **Weitere Daten:**

- histologische Diagnose
- Lokalisation des Tumors
- neurologische Aufnahmebefund
- Operationsdatum
- operativer Zugang
- Vollständigkeit des operativen Eingriffs
- Dauer des Krankenhausaufenthalt
- neurologische Entlassungsbefund
- Adjuvante Therapie

Bei den 1997 operierten Patienten liegen die postoperativen Überlebenszeiten vor. Diese wurden über eine Nachfrage beim Berliner Einwohnermeldeamt ermittelt.

#### 2.4.6 6. Ebene: Wirksamkeit in Bezug auf die Gesellschaft

Eine Bewertung der Kosten der funktionellen Untersuchungen erfolgte aus der Perspektive der Krankenversicherungen. Hier wurden die Kosten einer präoperativ geforderten, kontrastmittelgestützten MRT-Untersuchung mit einer präoperativen MRT-Untersuchung, die eine funktionelle Untersuchung einschließt, verglichen. Als alternatives Verfahren zur Lokalisationsdiagnostik eloquenter Areale wurden die Kosten einer FDG-PET-Untersuchung betrachtet. Die Kosten der einzelnen Untersuchungen wurden der ärztlichen Gebührenordnung entnommen.

### 2.5 *Biometrie, Datenverarbeitung und Dokumentation*

Die biostatistische Betreuung der Arbeit erfolgte durch das Institut für Sozialmedizin, Arbeitsmedizin und Epidemiologie der Charité, Campus Mitte. Für die Auswertung wurden die statistischen Programmsysteme SAS, SPSS sowie in Sonderfällen S-PLUS (unter Windows®) eingesetzt.

Um eine lückenlose Befunddokumentation der klinischen Prüfung zu gewährleisten, wurde vom Institut für Sozialmedizin, Arbeitsmedizin und Epidemiologie ein Monitoring durchgeführt, in welchem die Dokumentationsunterlagen eingesehen und auf Vollständigkeit sowie Plausibilität überprüft wurden.

Alle Zielgrößen (primäre und sekundäre) wurden zunächst mit Methoden der exploratorischen Datenanalyse untersucht und deskriptiv ausgewertet (Hoaglin, 1996; Wernecke, 1995). Neben einem solchen Vergleich konnte im Rahmen von explorativen Auswertungen der Einfluss von Kovariablen auf das Überleben mittels der COX-Regression (Cox, 1972) untersucht werden. Diese Analysen werden mit dem Ziel durchgeführt, Hinweise auf prognostische Faktoren zu erhalten. Mit Hilfe der logistischen Regression (Cox, 1972) oder mit der Methode der Classification- and Regression Trees (CART) (Breimann, 1984) sollte darüber hinaus versucht werden, den Zusammenhang zwischen ausgewählten Zielgrößen und interessierenden Einflußgrößen zu modellieren.

#### **Survival-Analyse mittels Cox-Modell**

Untersuchte Variablen waren Alter, Geschlecht, Malignität des Tumors, Rezidiv und der präoperative, funktionelle Status.

Bezüglich des Rezidivstatus wurden 2 Analysen durchgeführt:

- Die 58 im Jahre 1997 an einem Ersttumor operierten Patienten wurden bezüglich ihres postoperativen Überlebens untersucht.
- In einer weiteren Analyse wurde das postoperative Überleben bei Patienten mit Erst- und Rezidiv-Tumoren zusammen (N=71) für den Tumorstatus adjustiert betrachtet.
- Zusätzlich wurde mit dem Chi<sup>2</sup>-Test untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen funktionellem Ergebnis der Operation und einer präoperativen funktionellen MRT besteht. Der Test vergleicht, ob die Ausprägungen der interessierenden Variablen, präoperativer neurologischer Status, Tumorhistologie und funktionelles Ergebnis bezüglich der Teilnahme an fMRT-Untersuchungen gleichmässig verteilt sind. Er erlaubt die Abgrenzung signifikanter Unterschiede bezüglich der Ausprägungshäufigkeit der interessierenden Variablen in Abhängigkeit einer präoperativ erfolgten fMRT-Untersuchung.

### 3 Ergebnisse

Wie bereits im Methodenteil beschrieben, erfolgte die Beurteilung der Effizienz der fMRT zur präoperativen Lokalisationsdiagnostik funktioneller Hirnareale bei Patienten mit Hirntumoren anhand des von Thornbury und Lusted entwickelten hierarchischen Modells.

Die Bewertung der diagnostischen Genauigkeit (2. Ebene) erfolgte auf der Grundlage aller 122 fMRT-Studien, die bei insgesamt 40 Patienten mit Hirntumoren durchgeführt worden waren. Die Analyse der Wirksamkeit der fMRT auf der 3. und 4. Ebene erfolgte in Bezug auf die 40 Patienten, die in den Jahren 1998 und 1999 eine präoperative fMRT-Untersuchung erhalten hatten. Zur Beurteilung des Einfluss der fMRT auf das funktionelle Outcome der Therapie wurden zunächst die funktionellen Ergebnisse neurochirurgischer Eingriffe im allgemeinen untersucht. Für diese Analyse wurden die 244 in den Jahren 1997 und 1998 durchgeführten operativen Eingriffe betrachtet. Bei 71 dieser Patienten lagen postoperative Überlebensdaten vor. Der Einfluss der fMRT auf das postoperative, funktionelle Ergebnis erfolgte im Vergleich der 220 Patienten, die keine präoperative fMRT erhalten hatten, mit den 24 Patienten, bei denen präoperativ eine fMRT-Untersuchung durchgeführt worden war. Zur Verdeutlichung sind die untersuchten Patientenkollektive in der folgenden Tabelle aufgezählt.

Tabelle 1: In dieser Arbeit untersuchte Patientenkollektive

Jahr	1997	1998	1999
Patienten mit präoperativer fMRT (N= 40)		N= 24	N= 16
An Hirntumoren operierte Patienten (N= 244)	N= 128	N= 116	
Patienten mit bekannter postoperativer Überlebenszeiten (N= 71)	N= 71		

#### 3.1 1. Ebene: Technische Wirksamkeit

Die Bewertung der funktionellen Magnetresonanztomographie auf der Bildebene erfolgt im Vergleich mit der Positronenemissionstomographie (PET). Wie unter 1.1 erwähnt, handelt es sich bei der PET um ein etabliertes Verfahren zur Durchführung funktioneller Untersuchungen des Gehirns.

Der räumlichen Auflösung in der PET sind physikalische Grenzen gesetzt. Nach der Emission eines Positrons bewegt sich dieses über eine kurze Strecke, bevor es zum Zusammentreffen mit einem Elektron und der anschließenden energetischen Auslöschung der Masse kommt. Die Positronenreichweite hängt von der kinetischen Energie des Positrons und vom Protonengehalt des umliegenden Gewebes ab. Sie variiert zwischen 0,1–10 mm. Dieser Effekt wird durch eine exponentielle Funktion, der Full Width at Half Maximum (FWHM) ausgedrückt und bewegt sich zwischen 0,2–3 mm. Auf der Bildebene schlägt sich die unterschiedliche Positronenreichweite als Unschärfe nieder. Ein weitere Ursache für einen Verlust an räumlicher Auflösung in der PET liegt in der kinetischen Energie der Positronen begründet. Im Moment der Auslöschung kann diese so hoch sein, dass der Winkel, in dem die Gammaquanten emittiert werden nicht genau 180° beträgt. Die resultierende Unschärfe hängt vom Durchmesser der verwendeten Gammakameras ab. Bei einem Durchmesser von 80 cm liegt diese im Bereich von 1,8 mm. Unter idealen Bedingungen lässt sich eine räumliche Auflösung von 2 mm erreichen. Unter klinischen Bedingungen werden



Auflösungen von 4 - 5 mm erreicht. Bei einer Schichtdicke von 3 mm wird in der funktionellen PET mit F18 Deoxyglucose eine Voxelgrösse von 4 x 4 x 3 mm und ein Voxelvolumen von 48 mm<sup>3</sup> erreicht. Die räumliche Auflösung in der fMRT ist bei den verwandten T2\* gewichteten Gradientenechosequenzen in hohem Masse von den eingesetzten Gradientensystemen abhängig. Bei stärkeren Gradienten im Bereich von 24 mT/m können funktionelle Untersuchungen des Kopfes bei einem field of view (FOV) von 230 mm mit einer 256er Matrix und einer Schichtdicke von 2 mm durchgeführt werden. Aus diesen Sequenzparametern ergibt sich eine Voxelgrösse von 0,9 x 0,9 x 2 mm und ein Voxelvolumen von 1,6 mm<sup>3</sup>.

In dieser Arbeit wurde für die funktionellen Untersuchungen ein Gradientensystem mit einer Gradientenstärke von 16 mT/m verwandt. Bei einem field of view (FOV) von ebenfalls 230 mm wurde bei einer 128 Matrix mit einer Schichtdicke von 7mm gearbeitet. Somit erreichten wir eine räumliche Auflösung von 1,8 x 1,8 x 7 mm bzw. ein Voxelvolumen von 22,6 mm<sup>3</sup>.

### 3.2 2. Ebene: Wirksamkeit in Bezug auf die diagnostische Genauigkeit

#### 3.2.1 Analyse der Ausgangspopulation

##### Geschlecht

Insgesamt wurden 122 funktionelle MRT Untersuchungen bei 40 Patienten mit Hirntumoren durchgeführt. In den Jahren 1998 und 1999 erhielten 18 Frauen und 22 Männer mit Hirntumoren funktionelle MRT-Untersuchungen zur Lokalisierung eloquenter Hirnareale.

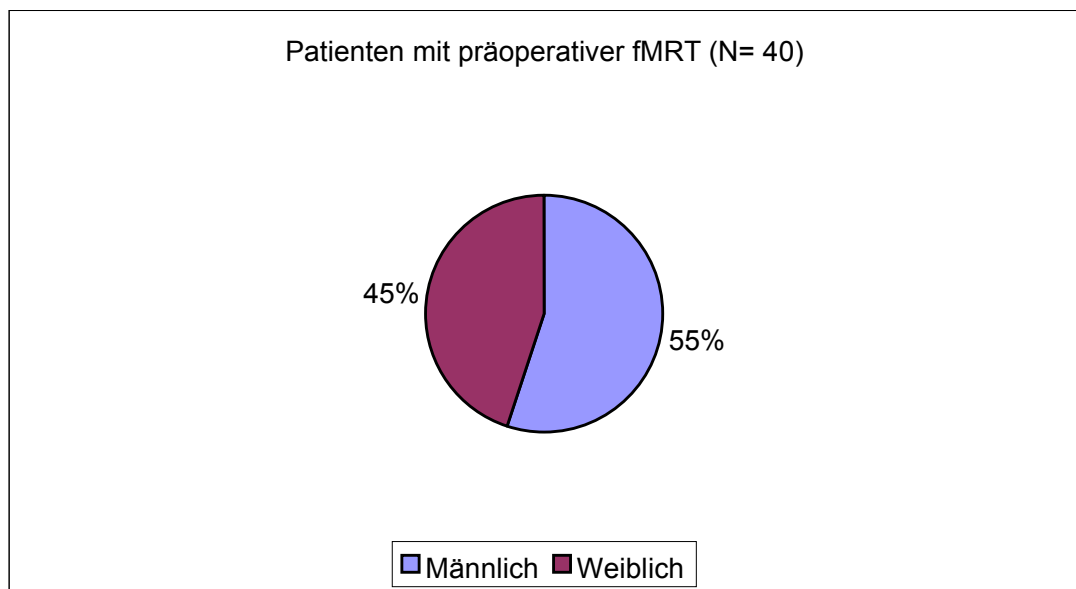


Abbildung 11: Geschlecht der durch fMRT untersuchten Patienten

### Alter

Das mittlere Alter betrug 54,2 Jahre bei einer Standardabweichung von 14,2 Jahren. Das Alter der Patienten war in der untersuchten Population nicht normalverteilt. 50% der untersuchten Patienten waren zwischen 50 und 70 Jahre alt.

### Anzahl untersuchter Patienten

n=40

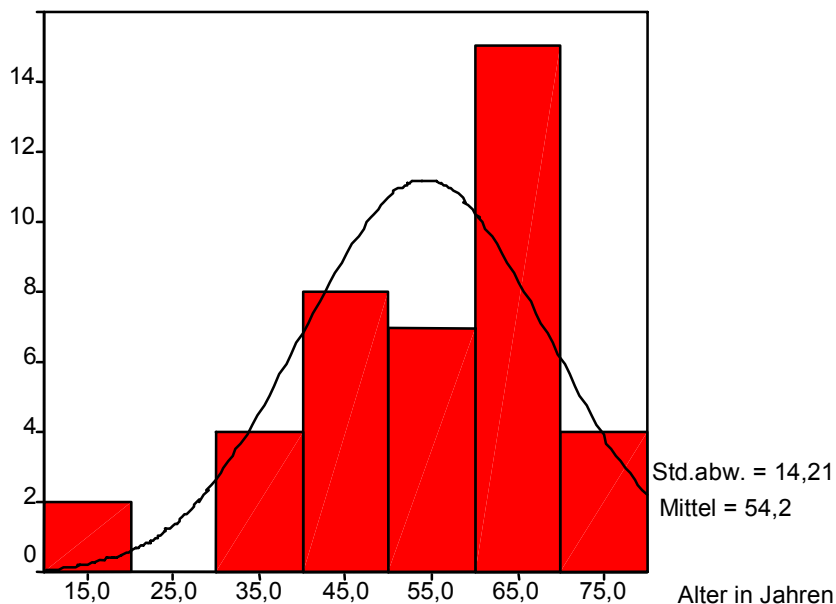


Abbildung 12: Altersverteilung der untersuchten Patienten

### Tumoren

Bei 24 der untersuchten Patienten lagen niedrigdifferenzierte Gliome bzw. Glioblastome vor. An differenzierten Gliomen waren fünf der Patienten erkrankt die eine präoperative fMRT zur Lokalisationsdiagnostik eloquenter Hirnareale erhalten hatten. Vier Patienten wurden vor der operativen Entfernung von Meningeomen untersucht. Drei der Patienten die eine fMRT erhielten sollten an Hirnmetastasen operiert werden. Weitere vier Untersuchungen wurden bei Patienten mit anderen Tumorerkrankungen gemacht (Zwei Cavernome, eine AV-Malformation und ein Ependymom).

Tumorhistologie:	Anzahl (n=40)	Prozent
Gliom 1/2°	5	12,5
Gliome 3°	3	7,5
Glioblastome	21	52,5
Meningeome	4	10
Metastasen	3	7,5
Andere	4	10

Tabelle 2: Verteilung der Tumoren bei den Patienten die eine präoperative fMRT-Untersuchung erhielten

### 3.2.2 Analyse der Untersuchungsbedingungen

#### Lokalisation der untersuchten Tumoren

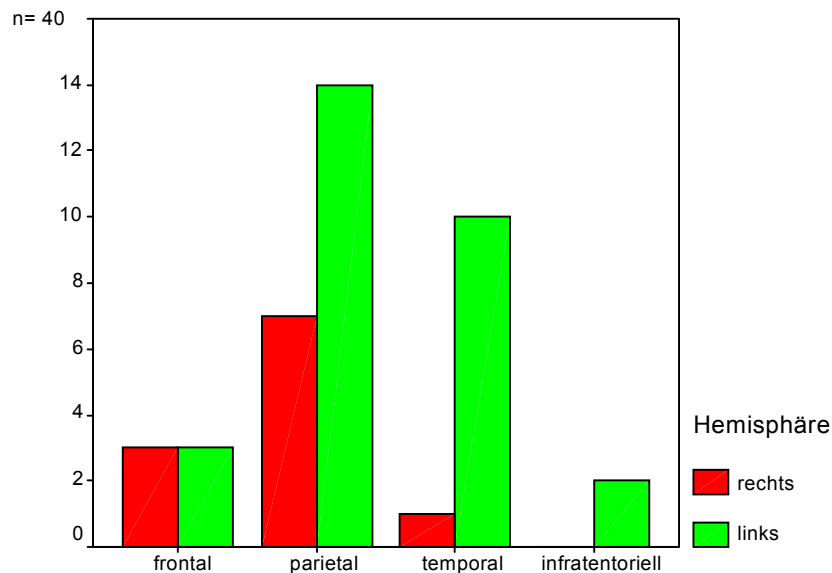


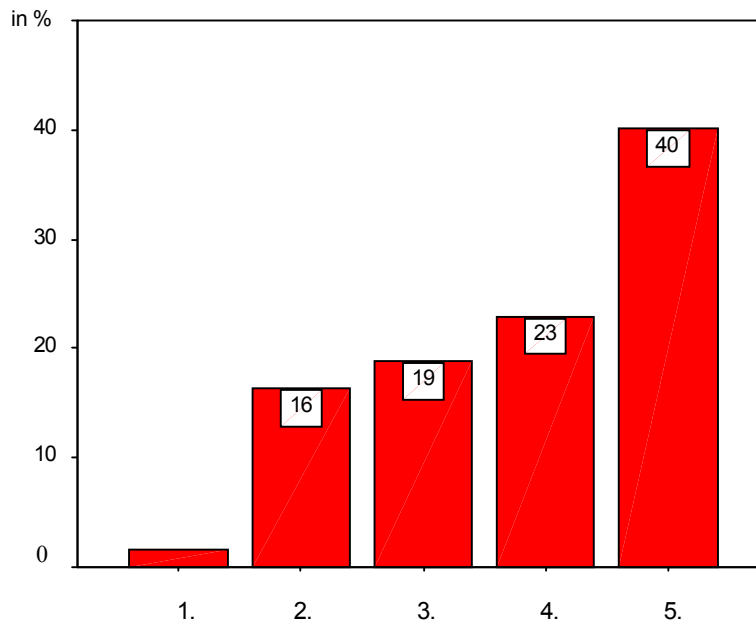
Abbildung 13: Lokalisation der Tumoren bei den Patienten, die eine präoperative fMRT erhalten haben

Die Tumoren, die operativ entfernt werden sollten, lagen bei 28 der Patienten in der linken Hemisphäre. Lediglich bei zwölf der Patienten, die zur fMRT überwiesen worden waren, lagen die Tumoren in der rechten Hemisphäre.

In Abbildung 13 wird die anatomische Lage der Hirntumoren in den 40 durchgeführten fMRT Untersuchungen dargelegt. Die Verteilung auf die einzelnen Hirnlappen zeigt, dass sechs der Hirntumoren im Frontallappen gelegen waren. 21 der Hirntumoren bei den Patienten, die eine präoperative fMRT erhalten hatten, waren hingegen im Parietallappen lokalisiert. Elf Hirntumoren lagen im Temporallappen. Besonders auffällig war hier die Verteilung auf die beiden Hemisphären, wobei zehn der Tumoren in der linken Hemisphäre angesiedelt waren und nur ein Tumor im rechten Temporallappen lag.

#### Lagebeziehung von untersuchten eloquenten Arealen und Tumor

In einer weiteren Darstellung wird das Verhältnis der in 122 fMRT untersuchten eloquenten Areale zum vorliegenden Tumor verdeutlicht.



1. Untersuchtes eloquentes Areal vom Tumor infiltriert/komprimiert
2. Untersuchtes eloquentes Areal liegt im perifokalen Ödem
3. Untersuchtes eloquentes Areal liegt angrenzend an das Ödem
4. Untersuchtes eloquentes Areal liegt ipsilateral ohne Bez. zum Tumor
5. Untersuchtes eloquentes Areal liegt auf der kontralat. Seite des Tumors

Abbildung 14: Lagebeziehung zwischen untersuchten eloquenten Arealen und dem vorliegendem Hirntumor

In 40% der fMRT-Untersuchungen lag das nachzuweisende eloquente Hirnareal in der vom Tumor aus betrachteten kontralateralen Hemisphäre. Weitere 23% der nachzuweisenden Hirnareale lagen in der ipsilateralen Hemisphäre ohne Beziehung zum Hirntumor. In 35% der durchgeführten fMRT-Untersuchungen war das Ziel die Darstellung eines eloquenten Hirnareals, das im oder am perifokalen Ödem gelegen war. Lediglich in 2% der durchgeführten fMRT-Untersuchungen war der Versuch unternommen worden, ein vom Tumor infiltriertes eloquentes Hirnareal nachzuweisen.

#### Plausibilität der nachgewiesenen Aktivierung

Die Beziehung der untersuchten eloquenten Areale zum Hirntumor in 122 funktionellen Untersuchungen wurde nach neuroanatomischen Kriterien auf ihre Plausibilität hin bewertet. Dabei ergab sich folgende Verteilung:

Lage des untersuchten eloquenten. Hirnareals:	Aktivierung im Kortex	Aktivierung im Sulcus	Keine plausible Aktivierung
Vom Tumor infiltriert	1	0	1
Im/am perifokalen Ödem	25	4	13
Ohne Beziehung zum Tumor (ipsilateral)	13	4	11
Ohne Beziehung zum Tumor (kontralateral)	24	15	11
Summe	63 (51%)	23 (19%)	36 (30%)

Tabelle 3: Plausibilität der nachgewiesenen Aktivierung und deren Lageverhältnis zum Hirntumor

In dieser Tabelle wird deutlich, dass bei 63 der 122 (51%) durchgeführten fMRT-Studien eine im Kortex gelegene Aktivierung nachzuweisen war, die mit der neuroanatomisch bestimmten Lokalisation des untersuchten eloquenten Areals identisch war. Weitere 23 (19%) fMRT-Studien erbrachten eine im Sulcus gelegene Aktivierung, die nach neuroanatomischen Kriterien in unmittelbarer Lagebeziehung zum untersuchten eloquenten Areal gelegen hat. In 36 von 122 (30%) Fällen liessen sich bei den gewählten Schwellenwerten keine Aktivierungen nachweisen, oder die anatomische Lage der mit dem Paradigma hochkorrelierten Areale war nicht plausibel.

In einer weiterführenden Analyse wurde untersucht, welche Kriterien ursächlich mit dem Nichtgelingen der fMRT in Zusammenhang zu bringen waren.

### 3.2.3 Analyse der diagnostischen Versager

In 36 Untersuchungen konnte das untersuchte funktionelle Areal mit der fMRT nicht dargestellt werden.

#### Diagnostisches Versagen in der fMRT und Tumorentität

Zunächst soll die Verteilung einzelner Tumorentitäten in der Gruppe betrachtet werden, in denen die fMRT keine plausiblen Ergebnisse erbracht hat. In der folgenden Tabelle zeigt sich, dass in dieser Gruppe die Glioblastome deutlich dominieren. Ihr Anteil beträgt 27 von 36 (73%), der bei den untersuchten Patienten vorliegenden Tumoren. Die übrigen 10 fMRT Untersuchungen, in denen keine plausible Aktivierung nachzuweisen war, verteilten sich gleichmäßig auf die übrigen Tumorentitäten.

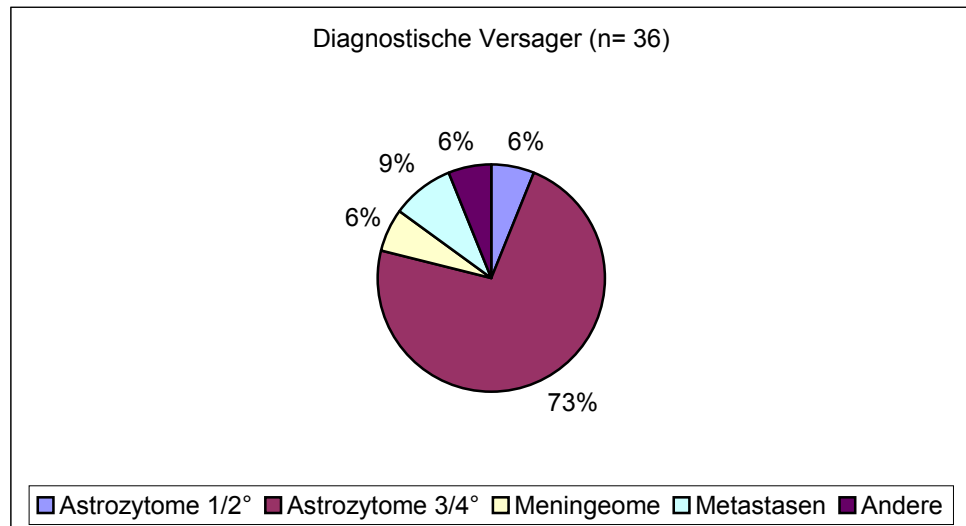


Abbildung 15: Histologische Diagnosen in der Gruppe der diagnostischen Versager

#### Diagnostisches Versagen und Tumorlokalisation

In Abbildung 16 zeigt sich die Verteilung der Tumorlokalisation in den fMRT-Untersuchungen, die kein plausibles Ergebnis erbracht hatten. In 35% dieser Untersuchungen hatte das nachzuweisende eloquente Areal unmittelbar im oder am perifokalen Ödem gelegen. 31% der eloquenten Hirnareale, deren Nachweis nicht gelungen waren lagen in der gleichen Hemisphäre wie der Hirntumor, ohne eine Beziehung zu diesem oder einem den Tumor umgebenden Ödem aufzuweisen. Weitere 31% der untersuchten funktionellen Areale, deren Lokisationsnachweis nicht gelungen war, lagen in der kontralateralen Hemisphäre. Lediglich in 3% der Untersuchungen, die kein plausibles Ergebnis erbracht hatten, war das funktionelle Areal vom Tumor infiltriert.

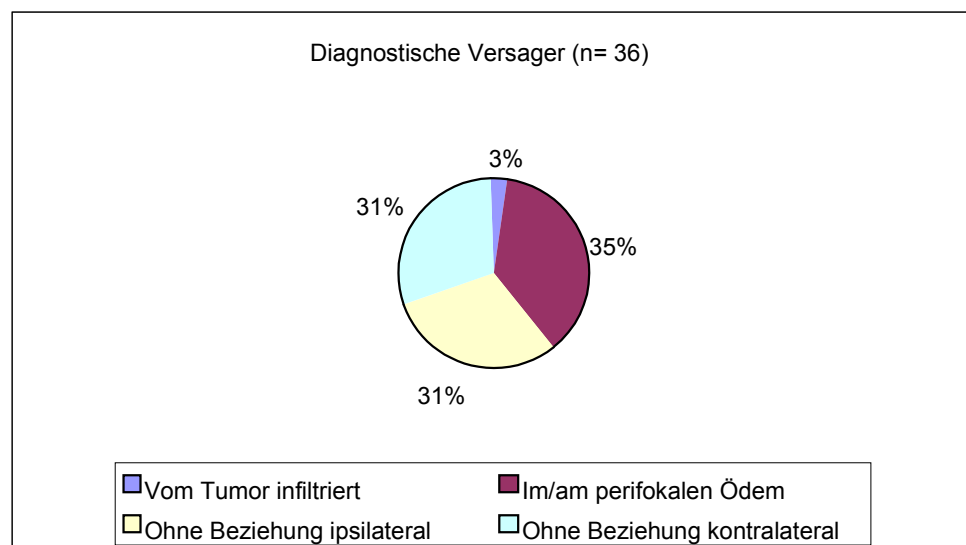


Abbildung 16: Lagebeziehung eloquenter Areale zum vorliegendem Tumor in der Gruppe der diagnostischen Versager

## Diagnostisches Versagen und Paradigma

Die Gruppe der diagnostischen Versager wurde schliesslich auf die Verteilung der einzelnen Paradigmen untersucht. Bei 36 fMRT-Studien, die keine plausiblen Ergebnisse erbracht haben, waren in 14 Fällen (38%) die motorischen Sprachzentren aktiviert worden. In 9 Fällen (24%) war das motorische Areal der linken Hand sowie in 8 (22%) Fällen das motorische Handareal der rechten Hand ohne Nachweis einer plausiblen Aktivierung untersucht worden.

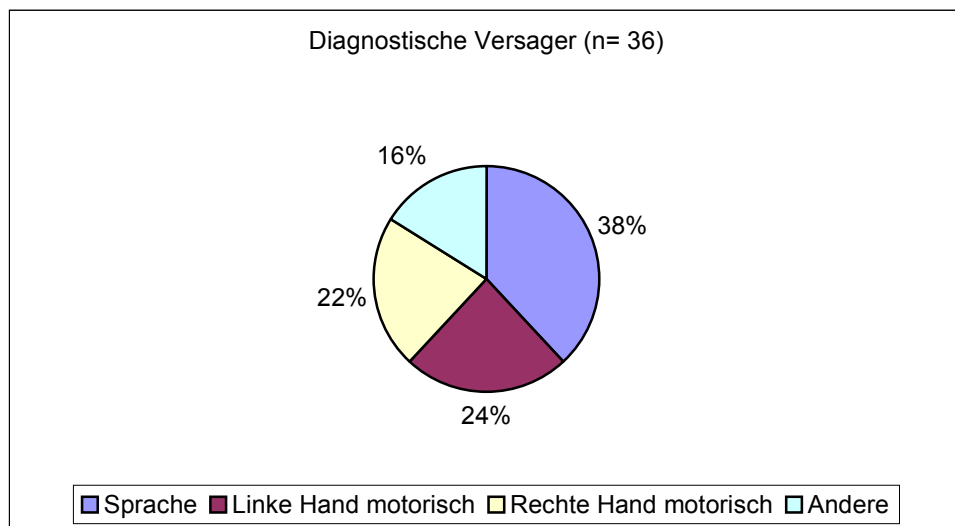


Abbildung 17: Aktivierte Hirnareale in der Gruppe der diagnostischen Versager

In sechs weiteren Untersuchungen (16%), die kein plausibles Ergebnis erbracht hatten, wurden andere Paradigmen zur neuronalen Aktivierung verwandt. Dazu zählten die Aktivierung motorischer Fußareale beider Seiten und die Stimulation sensorischer Handareale beider Seiten. Stellt man die Anzahl der Versager der Gesamtzahl der durchgeführten Paradigmen gegenüber, erhält man für Sprache als Muster der neuronalen Aktivierung eine Versagerquote von 14/36 (33%); bei der Aktivierung der motorischen Handareale liegt die Versagerquote für die linke Hand bei 8/35 (22,8%) und für die rechte Hand bei 6/29 (20,6%).

Aus den vorliegenden Daten lassen sich Erfolgsquoten für die fMRT-Untersuchungen angeben. In der folgenden Graphik wird deutlich, dass die Nachweisbarkeit bzw. die Lokalisationsdiagnostik eloquenter Areale mit zunehmender Entfernung vom Hirntumor ansteigt. Liegt sie bei eloquenten Arealen, die vom Tumor infiltriert sind, lediglich bei 50%, nimmt die Erfolgsquote bei Lage der funktionellen Areale, im oder am perifokalen Ödem auf Werte von 66% zu. Bei eloquenten Arealen die in keiner Beziehung zum Hirntumor liegen, gelingt deren Nachweis bei Lage in der ipsilateralen Hemisphäre in 72% der Fälle. Bei den fMRT-Untersuchungen, bei denen das nachzuweisende Hirnareal in der kontralateralen Hemisphäre lag, waren diese sogar in 80% der Fälle nachweisbar.

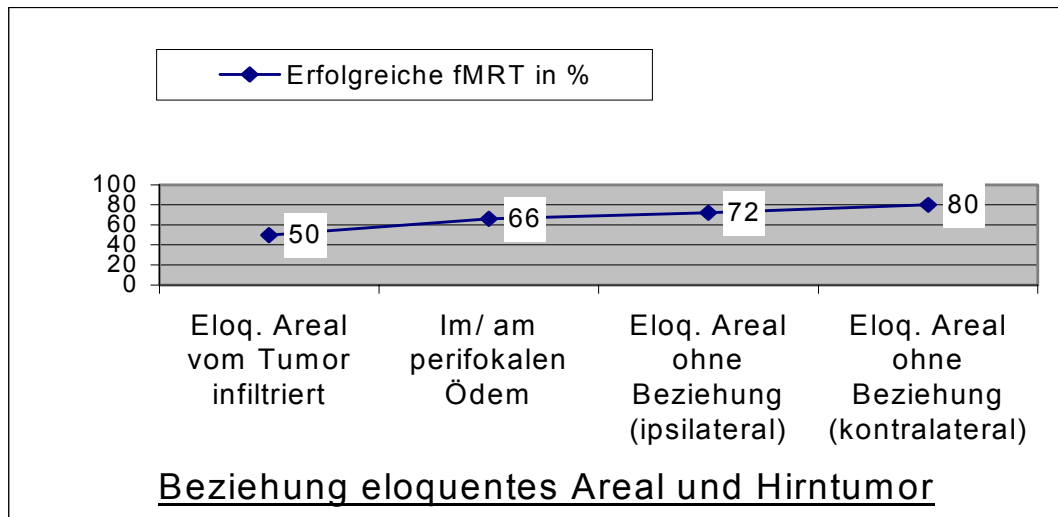


Abbildung 18: Lage der aktivierten Areale/ eloquenten Areale im Verhältnis zum Tumor

Die Erfolgsquote der funktionellen Untersuchungen war des weiteren vom untersuchten Hirnareal abhängig. Der Nachweis primär motorischer Handareale war in 75% bzw 79% der funktionellen Untersuchungen erfolgreich. Der Nachweis des motorischen Sprachzentrums (Broca) war nur in 60% der Untersuchungen mit diesem Ziel gelungen. Noch niedriger lag die Erfolgsquote bei der Untersuchung weiterer funktioneller Areale wie etwa sensorischer Hand oder sensomotorischer Fußareale. Hier war lediglich eine Erfolgsquote von 57% erreicht worden.

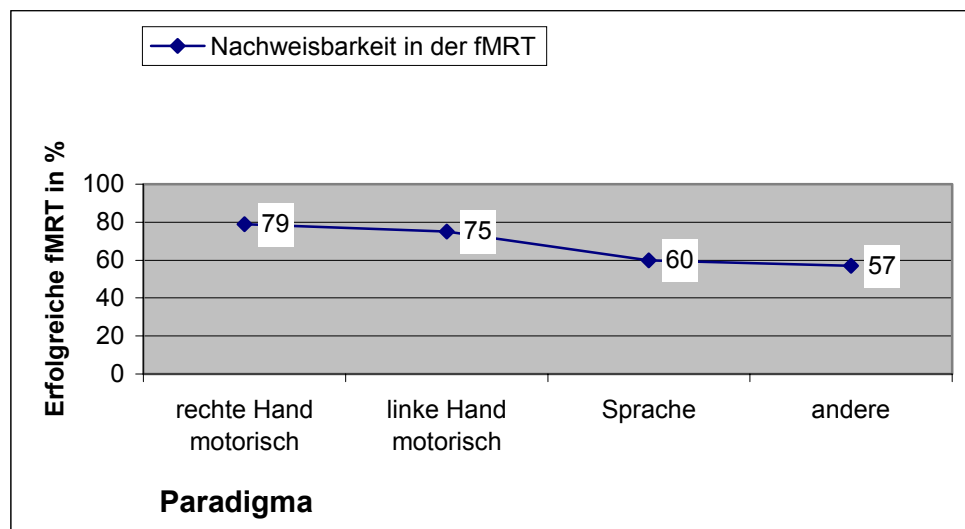


Abbildung 19: Erfolgsquoten der einzelnen Paradigmen

Erfolg der fMRT- Untersuchung und Tumorerkrankung

Das Gelingen der funktionellen Untersuchungen war von den bei den Patienten vorliegenden Tumoren abhängig.



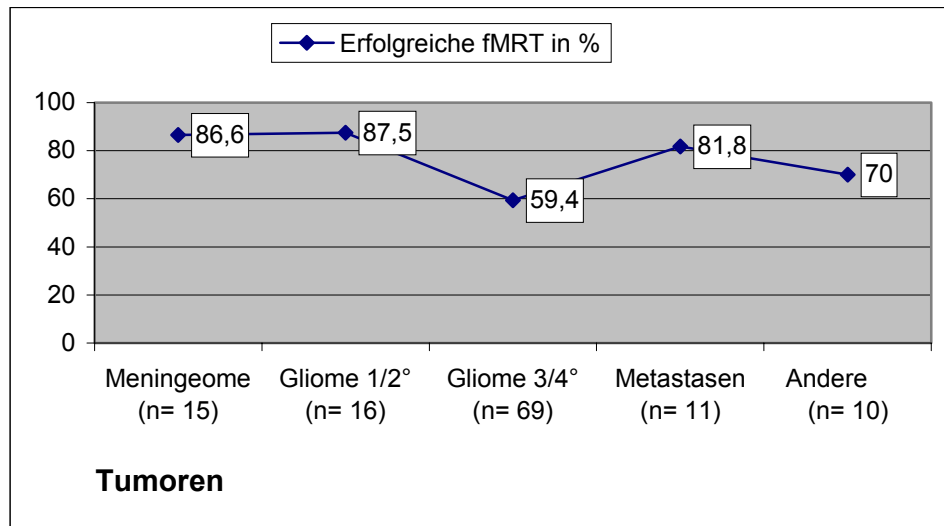


Abbildung 20: Erfolg der fMRT in Abhängigkeit von der Tumorerkrankung

Ein zuverlässiger Nachweis eloquenter Hirnareale war insbesondere bei Patienten mit Meningeomen, Gliomen 1°/2° und Metastasen möglich (81,8 – 87,5%). Schwieriger gestaltete sich der Nachweis eloquenter Hirnareale bei Patienten mit Gliomen 3°/4°. Hier waren nur 59,4% der Untersuchungen erfolgreich. fMRT- Untersuchungen zur Lokalisation funktioneller Hirnarealen wurden sowohl auf der Seite des Tumors als auch in der kontralateralen Hemisphäre durchgeführt. Da dieser Umstand einen Einfluss auf das Gelingen der Untersuchung haben könnte, wurden die Erfolgsquoten der Untersuchungen unter Berücksichtigung der Tumorentität und der Lagebeziehung ausgewertet. Die Zusammenhänge sind in den Abbildungen 21 und 22 verdeutlicht.

Bei Gliomen 1°/2° war die Nachweisbarkeit eloquenter Hirnareale in der vom Tumore befallenen Hemisphäre mit 81,8% bereits sehr hoch. Bei der Untersuchung eloquenter Hirnareale in der kontralateralen Hemisphäre von Gliomen 1°/2° wurde eine Erfolgsquote von 100% erreicht. Die Lagebeziehung zu Hirnmetastasen hatte keinen Einfluß auf die Detektierbarkeit eloquenter Hirnareale.

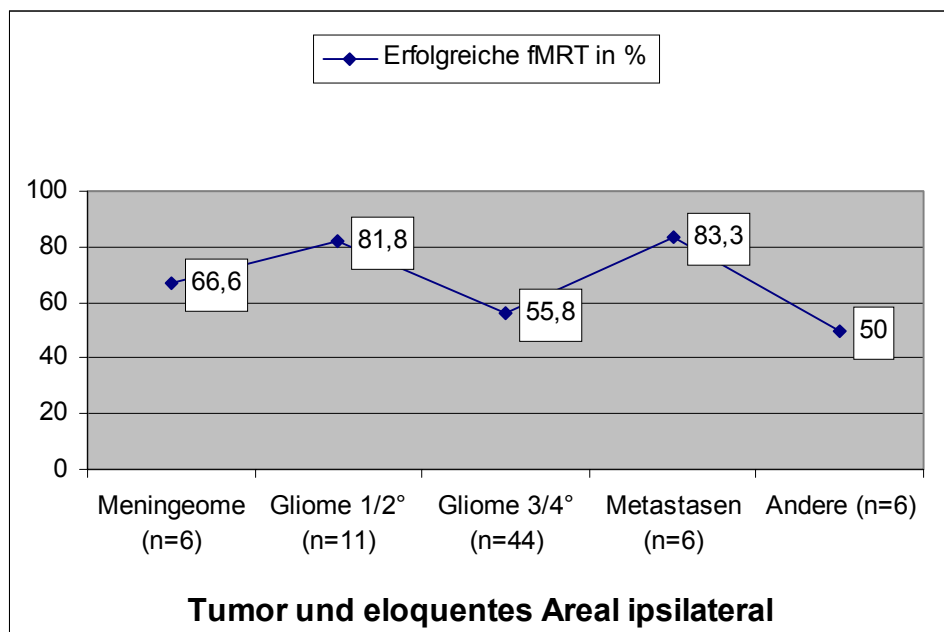


Abbildung 21: Einfluss der Tumorhistologie auf das Gelingen einer fMRT bei direkter Lagebeziehung von funktionellem Hirnareal und Tumor

Ein deutlicher Unterschied zwischen der Erfolgsquote funktioneller MRT-Untersuchungen bei Lage des Hirnareals in der vom Tumor befallenen Hemisphäre im Vergleich zur Lage in der kontralateralen Hemisphäre ließ sich bei Meningeomen und Gliomen 3°/4° feststellen. Bei Lage des eloquenten Hirnareals in der zum Tumor ipsilateralen Hemisphäre lagen die Erfolgsquoten im Bereich von 66% bei Meningeomen und 55,8% bei Gliomen 3°/4°. Die Erfolgsquote stieg bei der Untersuchung eloquenter Hirnareale in der kontralateralen Hemisphäre auf 100% bei Meningeomen und 64% bei Gliomen 3°/4°.

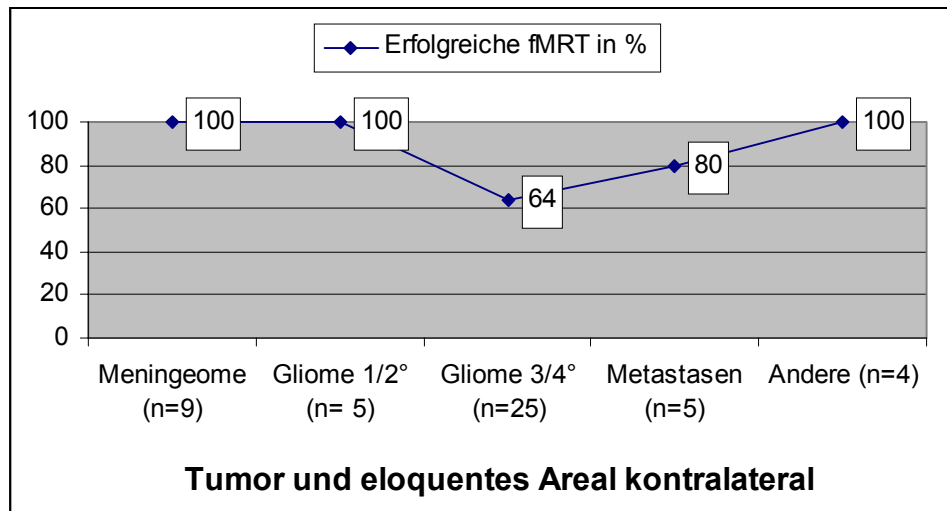


Abbildung 22: Einfluss der Tumorhistologie auf das Gelingen einer fMRT bei fehlender Lagebeziehung von funktionellem Hirnareal und Tumor

### 3.3 3. Ebene: Wirksamkeit in Bezug auf das diagnostische Denken

Der unten aufgeführten Grafik in Abbildung 23, in der die Lagebeziehung der nachgewiesenen eloquenten Areale zum Tumor dargestellt sind, wurden die Daten der 40 mittels fMRT untersuchten Patienten zugrunde gelegt. Im Gegensatz zur 2. Ebene, in der die Methode anhand der 122 Einzeluntersuchungen analysiert wurde, soll in der 3. Ebene die diagnostische Bedeutung der fMRT bei Patienten mit Hirntumoren betrachtet werden.

Im Durchschnitt wurden bei den untersuchten Patienten drei fMRT-Studien durchgeführt. Zur Bewertung der einzelnen fMRT-Studien bezüglich ihrer diagnostischen Relevanz wurden die nachgewiesenen eloquenten Areale und deren Lagebeziehung zum Tumor bewertet. Das Ergebnis dieser Bewertung findet sich in der Abbildung 23. Hier wird deutlich, dass in 5% der untersuchten Fälle eine unmittelbare Lagebeziehung zwischen eloquenten Arealen und Hirntumoren vorlag. Bei 23 Patienten (57,5%) lagen die nachgewiesenen eloquenten Areale in oder am Rande einer perifokalen Ödemzone. Bei fünf Patienten (12,5%) war das mittels fMRT lokalisierte eloquente Areal auf der ipsilateralen Seite ohne unmittelbare Beziehung zum Hirntumor gelegen. Die Gruppe der Patienten, bei denen lediglich eloquente Areale in der vom Tumor betrachteten kontralateralen Hemisphäre nachzuweisen waren, umfasste 10 Patienten (25%).

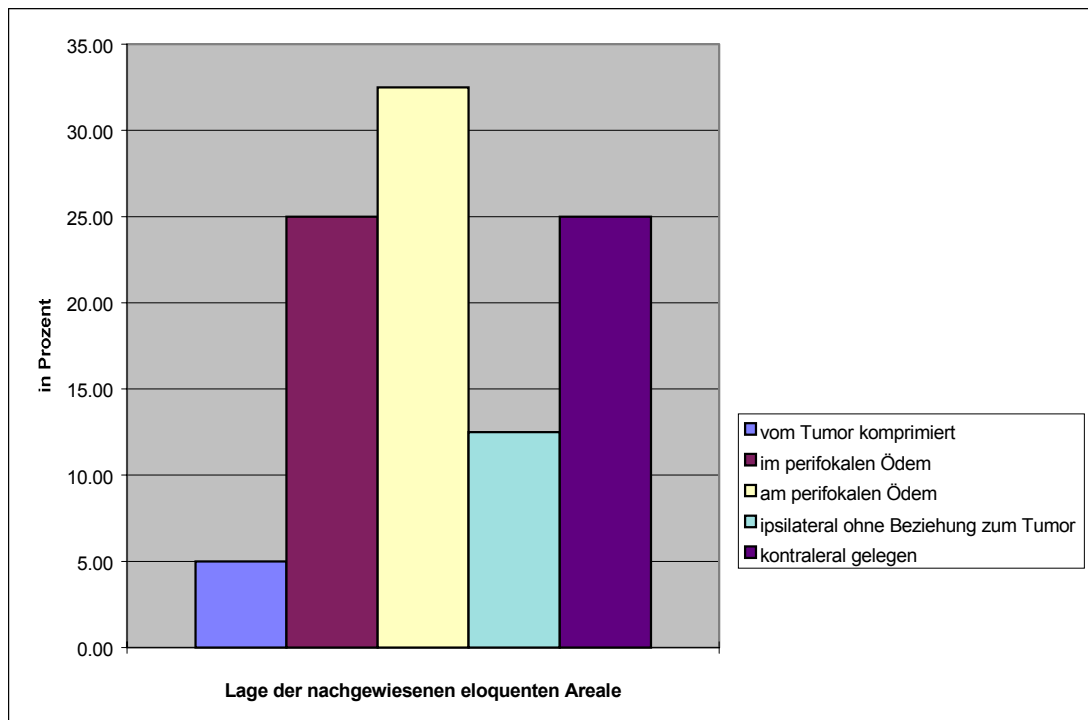


Abb.23: Lagebeziehung der bei den einzelnen Patienten nachgewiesenen eloquenten Areale zum operierten Tumor

### 3.4 3.4 4. Ebene: Therapeutische Wirksamkeit

In der Gruppe der Patienten, die einer chirurgischen Tumorexstirpation zugeführt wurden, lagen zur Planung und Durchführung der Therapie die Ergebnisse der fMRT Studien vor. Bei fünf Patienten wurde aufgrund der engen Lagebeziehung zwischen Hirntumor und eloquenten Arealen neuronavigierte Eingriffe unter Integration funktioneller Bilddaten durchgeführt. Bei weiteren sieben Patienten wurden neuronavigierte Eingriffe ohne direkte Integration der funktionellen Bilddaten durchgeführt. In der Gruppe der zehn Patienten, die lediglich eine stereotaktische Biopsie erhalten hatten, wurde bei zwei Patienten aufgrund der Grösse des Tumors und der Einbeziehung eloquenter Areale (ein motorisches Handareal der rechten Hand, ein Broca-Areal) auf einen neurochirurgischen Eingriff verzichtet. Die Patienten wurden nach Vorliegen der histologischen Befunde in die Klinik für Strahlenheilkunde zur Strahlentherapie überwiesen. Bei dem Patienten, bei dem eine Tumorteilresektion durchgeführt wurde, war der Nachweis funktioneller Areale nicht gelungen. Die folgende Grafik zeigt die Verteilung des weiteren therapeutischen Vorgehens bei den 40 Hirntumorkranken, bei denen zur Planung der weiteren Therapie eine funktionelle MRT durchgeführt wurde.

## Therapie nach präoperativer fMRT-Untersuchung

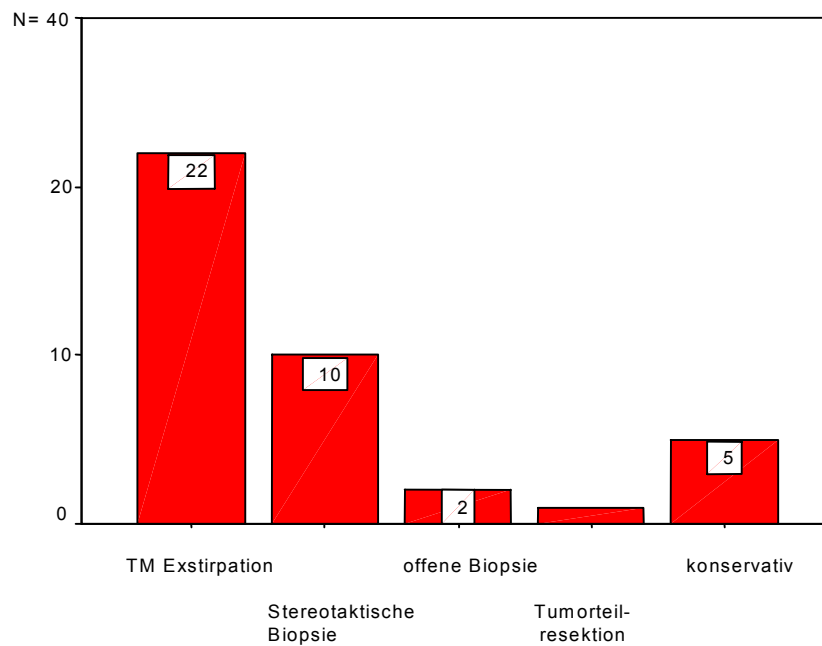


Abbildung 24: Weiteres diagnostisches bzw. therapeutisches Vorgehen bei 40 Patienten, die eine präoperative funktionelle Magnetresonanztomographie erhalten haben

In der Gruppe der Patienten, bei denen auf einen operativen Eingriff komplett verzichtet worden war, wird der Einfluss der fMRT auf die Therapie besonders deutlich. Bei allen fünf fMRT Untersuchungen war ein plausibles Ergebnis erzielt worden. Die Tumorentitäten, Tumorlokalisation und deren Beziehung zum eloquenten Areal werden in der Abbildung 25 deutlich.

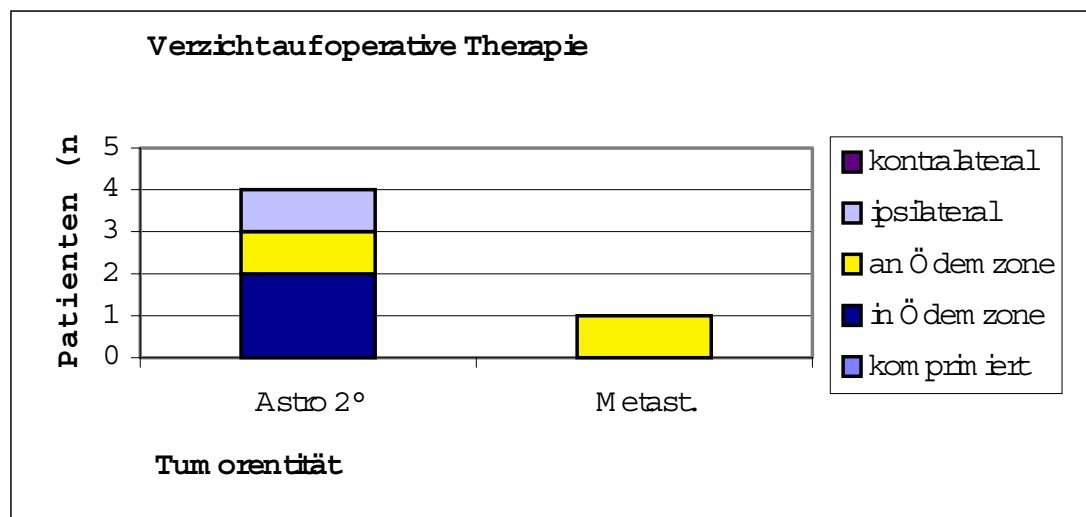


Abbildung 25: Analyse von Tumorlokalisation und -histologie bei den Patienten, die keine weitere chirurgische Therapie erhalten haben

In diesen Fällen wurde unter Berücksichtigung der Ergebnisse der funktionellen Studien und des benignen Charakters (Vier Gliome 2°) der Tumoren eine konservative Therapie gewählt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei 19 Patienten (46,5%) die Ergebnisse der fMRT-

Studien einen nachhaltigen Einfluss auf das therapeutische Vorgehen gehabt haben. Bei den 16 übrigen Patienten (28,5%) ist zumindest von einem Einfluss der Untersuchung auf die therapeutische Durchführung z.B. durch die Wahl des Zugangsweg auszugehen. Bei fünf Patienten (25%) lag das nachgewiesene eloquente Areal in der zum Tumor kontralateralen Hemisphäre. Bei diesen Untersuchungen ist keine unmittelbare Auswirkung auf das therapeutische Vorgehen anzunehmen.

### 3.5 5. Ebene: Wirksamkeit in Bezug auf das Patient-Outcome

Insgesamt konnten 244 Patienten in die Erhebung aufgenommen werden. Von diesen 244 Patienten erhielten 24 Patienten eine präoperative fMRT-Untersuchung. Wie im Methodenteil bereits erwähnt wurde, sind die Daten auf die Verteilung einfacher Merkmale wie Alter, Geschlechtsverteilung, Tumorentität untersucht worden. In einer weiteren Auswertung wurden der funktionelle prä- und postoperative neurologische Status in Abhängigkeit von der histologischen Diagnose des Tumors betrachtet. Innerhalb der Gruppe der 1997 operierten Patienten konnte der Zusammenhang zwischen histologischen Eigenschaften der operierten Tumoren sowie des präoperativen, funktionellen Status und der Überlebenszeit untersucht werden. Schliesslich wurde die mögliche Rolle der fMRT als Einflussfaktor auf das funktionelle Ergebnis nach neurochirurgischer Therapie cerebraler Tumoren betrachtet.

#### 3.5.1 Merkmale der Ausgangspopulation

##### Alter

Die Altersverteilung zeigt eine breite Streuung mit einem Median von 53,5 Jahren. Die Standardabweichung beträgt 14,8 Jahre.

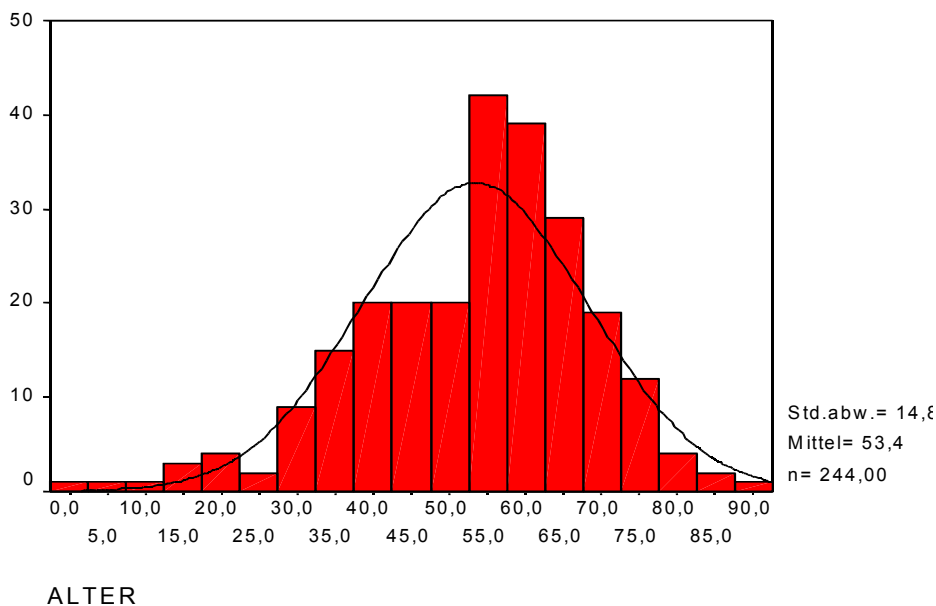


Abbildung 26: Altersverteilung der Patienten die 1997 und 1998 an Hirntumoren operiert wurden

### Geschlecht

Von 244 in den Jahren 1997 und 1998 operierten Patienten waren 134 (55%) weiblichen Geschlechts sowie 110 (45%) männlichen Geschlechts. Die Geschlechtsverteilung ist in der Abbildung 27 wiedergegeben

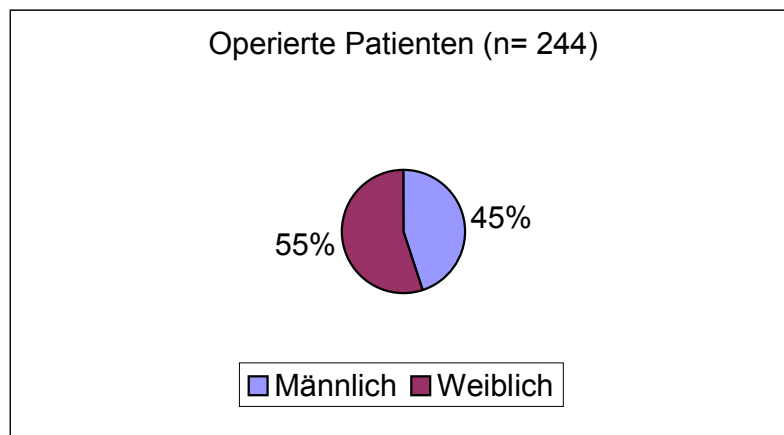


Abbildung 27: Geschlechtsverteilung der Patienten die 1997 und 1998 an Hirntumoren operiert wurden

### Tumorentitäten

In der Tabelle 4 ist die Verteilung der einzelnen Tumorentitäten noch einmal dargestellt. Hier zeigt sich, dass in 36% der Fälle Tumoren vorlagen, die von den Meningen ausgingen. Parenchymale Tumoren lagen in 42,6% der Fälle vor, wobei die Anzahl der hochmalignen operierten Gliome (33,2%) dreimal höher lag als die Anzahl der niedrigmalignen Gliome (9,4%). Auf Metastasen entfielen 15% der 1997 und 1998 operierten cerebralen Tumoren. Lediglich bei 4 % der operierten Patienten wurden andere histologische Diagnosen gestellt. Dazu zählten Ependymome, Meningeotheliome u.a

	Absolute Zahlen (n=244)	Häufigkeit in %
Meningeom	88	36,1
Gliom 1°/2°	23	9,4
Gliom 3°/4°	81	33,2
Metastasen	36	14,8
Andere	8	4

Tabelle 4: Häufigkeitstabelle für Tumorentität

### Präoperativer funktioneller Status

Der neurologische Status wurde in vier Kategorien unterschiedende:

1. Keine Behinderung
2. Leichte Behinderung
3. Mittelgradige Behinderung
4. Schwere Behinderung

In der nachfolgenden Tabelle erfolgt der Vergleich von prä- und postoperativen funktionellen Scores in Abhängigkeit von der histologischen Diagnose.

Funktioneller prä- und postoperativer Status:

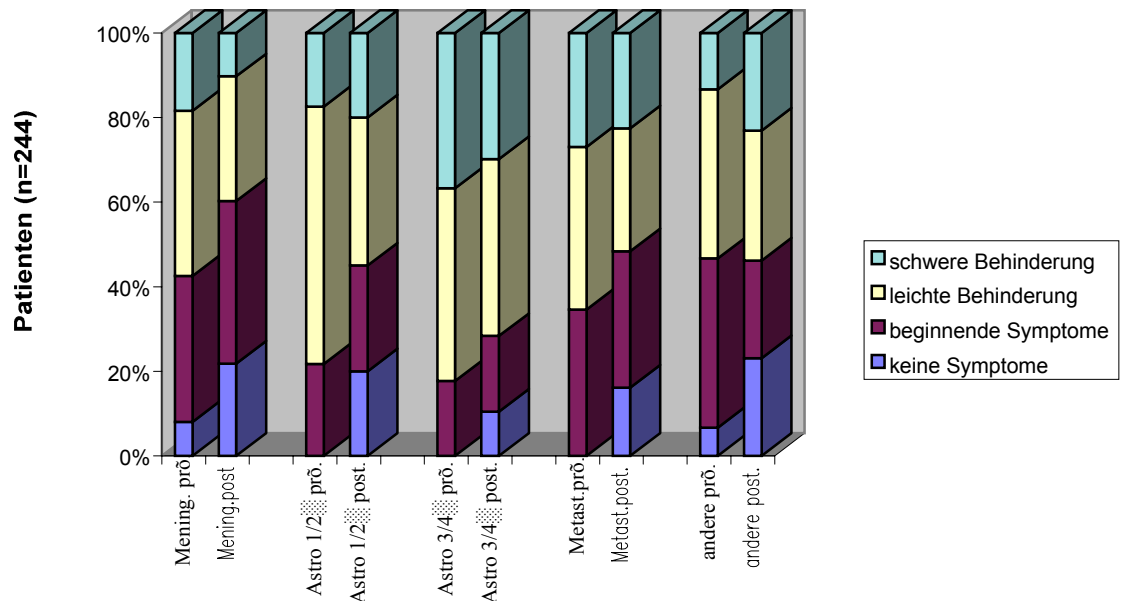


Abbildung 28: Vergleich des prä- (1.Säule) und postoperativen (2.Säule) neurologischen Status bei 244 operierten Patienten, nach Tumoren geordnet

In Abbildung 28 zeigt sich die Entwicklung der neurologischen Ausfallssymptomatik vor und nach Durchführung der operativen Therapie. Hier wird deutlich, dass insbesondere Patienten, die an Meningeomen, Gliomen 3/4° und Metastasen operiert wurden postoperativ eine Verbesserung ihres neurologischen Status erfahren konnten. Demgegenüber stehen die niedriggradigen Gliome und die Gruppe der selteneren Tumoren. Hier finden sich zwei gegenläufige Entwicklungen. Zum einen nimmt die Gruppe der Patienten, bei der es zu einer postoperativen Verbesserung gekommen ist, deutlich zu. Aber die Gruppe der Patienten mit schweren Behinderungen wird ebenfalls grösser. Diese Zusammenhänge sind aus der Abbildung 29, in der das funktionelle Ergebnis der 244 operativen Ergebnisse aufgeführt ist, zu ersehen. Die Aussagen wurden über eine Subtraktion des postoperativen Status vom präoperativen neurologischen Status erreicht. Bei der Mehrzahl der operativen Eingriffe kommt es zu keiner wesentlichen Veränderung des neurologischen Status. Der Anteil der Patienten, bei denen es postoperativ zu keiner Veränderung des neurologischen Status gekommen war, ist relativ gesehen bei der Gruppe der gemischten Tumoren am höchsten (75%) und bei Gliomen 1° und 2° Grades am niedrigsten (45%). Die Gruppe der Patienten, bei denen eine Verbesserung festzustellen war, beträgt je nach Tumorentität zwischen 25-40%. Die deutlichste Verbesserung ist hier bei Patienten, die an niedriggradigen Tumoren operiert wurden, zu beobachten; dem gegenüber war es lediglich bei 25% der Patienten aus der Gruppe der gemischten Tumoren zu einer postoperativen Verbesserung des neurologischen Status gekommen.

#### Funktionelle Ergebnisse neurochirurgischer Eingriffe

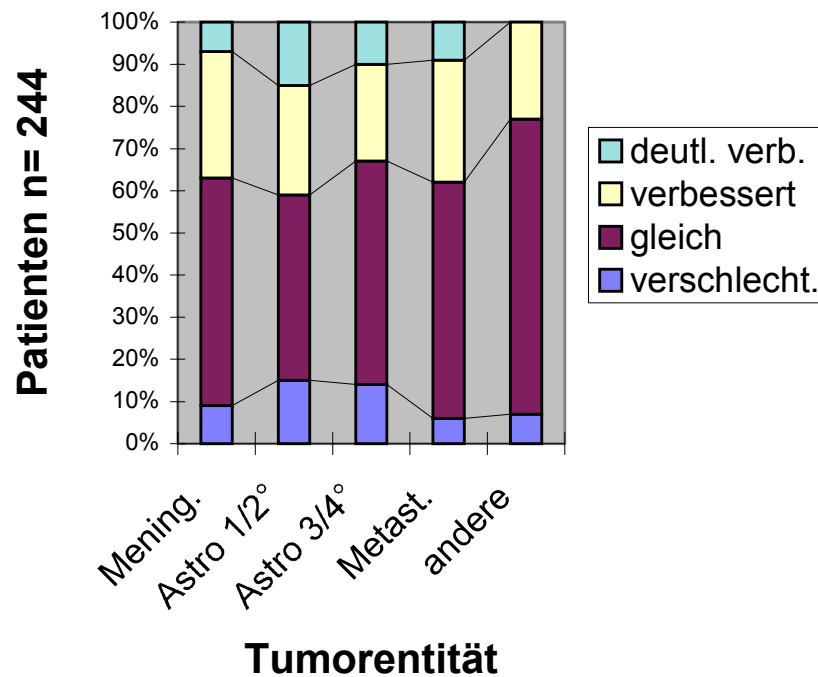


Abbildung 29: Funktionelles Ergebnis neurochirurgischer Eingriffe bei 244 operierten Patienten in Abhängigkeit von der Tumorerkrankung

Lediglich bei 5-12 % der operierten Patienten konnte eine Verschlechterung des neurologischen Status festgestellt werden. Dabei war die postoperative Verschlechterung bei Patienten mit Gliomen besonders häufig (12%). Bei Patienten mit Hirnmetastasen und anderen Tumoren kam es nur in einer kleinen Zahl der Fälle (5%) zu einer postoperativen Verschlechterung des neurologischen Status.

### 3.5.2 Postoperative Überlebenszeit

Bei 71 der im Jahr 1997 an supratentoriellen Tumoren operierten Patienten wurden 18 Monate später die Überlebensdaten festgestellt. In dieser Gruppe waren Geschlecht, Tumorphistologie, Rezidivstatus und der präoperative Status wie folgt verteilt:

Variablen	Ausprägung	absolute Zahlen	in Prozent
Geschlecht	w	41	58
	m	30	42
Malignität	nicht invasiv	29	41
	langsam invasiv	10	14
	schnell invasiv	32	45
Rezidiv	Ersttumoren	58	82
	Rezidiv	13	18
Präop. Status	keine/leichte Behinderung	22	31
	beginnende Behinderung	32	45
	schwere Behinderung	17	24

Tabelle 5: Verteilung von Geschlecht, Alter und neurologischem Status der Patienten sowie Malignitätsgrad der Tumorerkrankung



Am Stichtag, dem 16.3.1999, waren 31 (44%) Patienten verstorben. Mittels Cox Regression wurden die oben aufgeführten Variablen und ihr Einfluss auf die Überlebenszeit ermittelt.

Im CHI<sup>2</sup>-Test zeigt sich ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen Malignitätsgrad und der Überlebenszeit. Hier errechnet sich ein  $p < 0,00001$ . Der präoperative funktionelle, neurologische Status ist mit einem  $p < 0,00001$  hochsignifikant mit der postoperativen Überlebenszeit korreliert.

Hier gilt, dass bei schwachen oder fehlenden neurologischen Symptomen mit einem längerem Überleben zu rechnen ist als bei Patienten, die bereits einen höheren Behinderungsgrad aufweisen. Der Rezidivstatus hingegen war mit einem im CHI<sup>2</sup>-Test errechneten  $p = 0,4607$  nicht signifikant mit der postoperativen Überlebenszeit korreliert.

Die Invasivität der Tumoren und der funktionelle präoperative Status stellen nach meinen Berechnungen hochsignifikante Prädiktoren für das postoperative Überleben bei Hirntumorpunkten dar. Das kumulative Überleben mit den gemittelten Kovariaten Alter, Geschlecht, Malignität des Tumors, funktioneller Status und Rezidivstatus sind in der folgenden Graphik wiedergegeben.

#### Kumulatives Überleben:

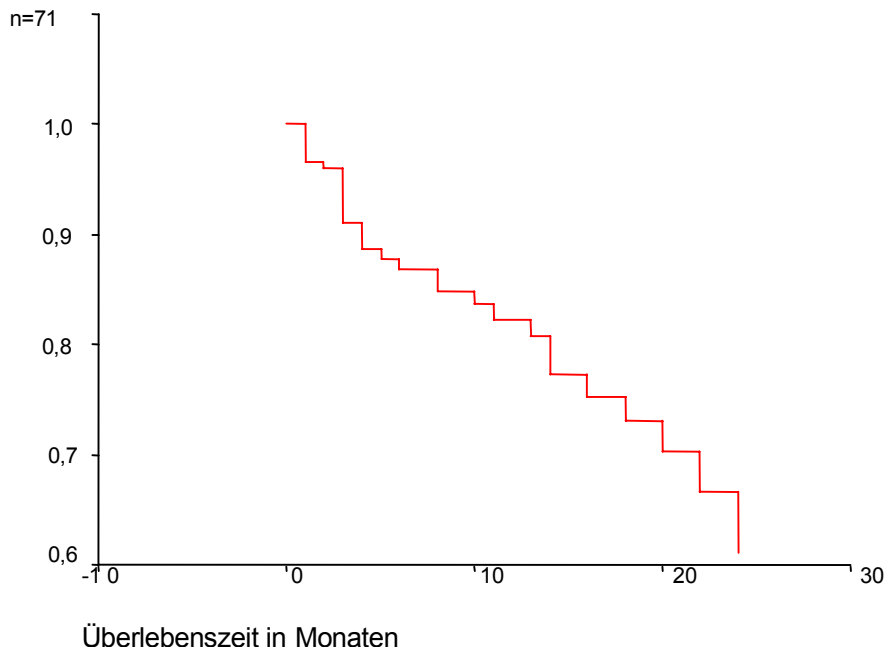


Abbildung 30: Postoperative Überlebenszeit von  $n = 71$  im Jahre 1997 an Hirntumoren operierten Patienten bei gemittelten Kovariaten

Die Überlebenskurven in Abhängigkeit vom präoperativen neurologischen Status sowie der Invasivität der vorliegenden Tumoren sind im folgenden abgebildet.

In der Abbildung 31 lassen sich die Überlebenszeiten der Patienten mit Tumoren unterschiedlichen Malignitätsgrades ablesen. In der Gruppe der Patienten, die an hochmalignen, schnellinvasiv wachsenden Tumoren erkrankt sind, lebten nach 12 Monaten lediglich 60%. Demgegenüber lag die Ein-Jahresüberlebenszeit bei Patienten mit langsam invasiv wachsenden Tumoren bei 78%. Ein Jahr nach dem operativen Eingriff waren in der Gruppe der Patienten, die an nicht invasiven Tumoren erkrankt waren, noch 97% am Leben. Nach 24 Monaten lebten 24% der Menschen in der Gruppe der Patienten, die an schnell invasiven Tumoren operiert worden waren. Die Zwei-

Jahresüberlebensrate, wie sie in der Abbildung 31 abzulesen ist, liegt in der Gruppe der Patienten mit langsam invasiven Tumoren bei 60%. 93% der Patienten mit nicht invasiven Tumoren waren zwei Jahre nach dem operativen Eingriff noch am Leben.

#### Kumulatives Überleben:

#### Malignität der Hirntumoren

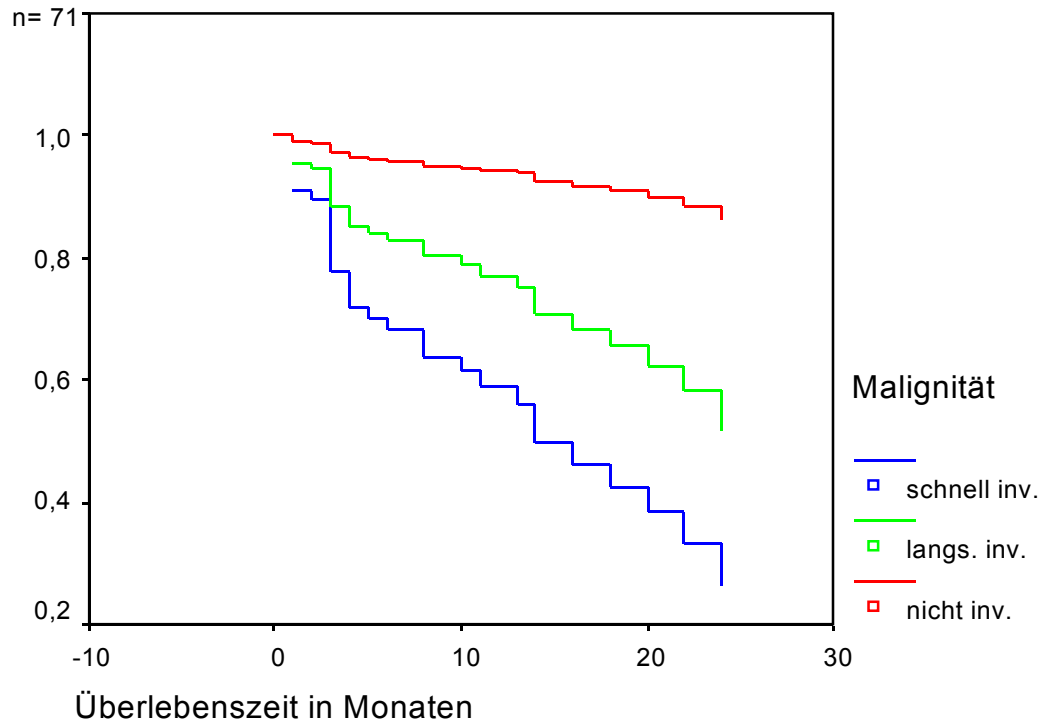


Abbildung 31: Postoperative Überlebenszeit von n= 71 im Jahre 1997 an Hirntumoren operierten Patienten in Abhängigkeit von der Malignität des vorliegenden Tumors

Eine ähnliche Verteilung zeigt sich, wenn die Überlebenszeit in Abhängigkeit vom funktionellen präoperativen neurologischen Status betrachtet wird. Die Überlebenskurve der Patienten, die präoperativ keine bzw. leichte neurologischen Ausfälle aufwiesen, zeigt, dass ein Jahr nach dem operativen Eingriff 97% dieser Patienten überlebt haben. Zwei Jahre nach der operativen Entfernung des Hirntumors lebten in diesem Kollektiv noch 90%. Eine ernstere Prognose zeigt sich in der Gruppe der Patienten, die präoperativ bereits einen mittleren Behinderungsgrad aufwiesen. Hier lag die postoperative Überlebensrate bei 82%. Nach einem weiteren Jahr lag das Überleben bei 60 %. Ein ungleich schlechtere Prognose lag bei Patienten vor, die bereits präoperativ schwere Behinderungen aufwiesen. In dieser Gruppe waren zwölf Monate nach dem operativen Eingriff bereits 58% der Patienten verstorben. Zwei Jahre nach der Operation hatten lediglich 16 % der Patienten überlebt. Diese Zusammenhänge lassen sich in der Abbildung 32 ablesen.

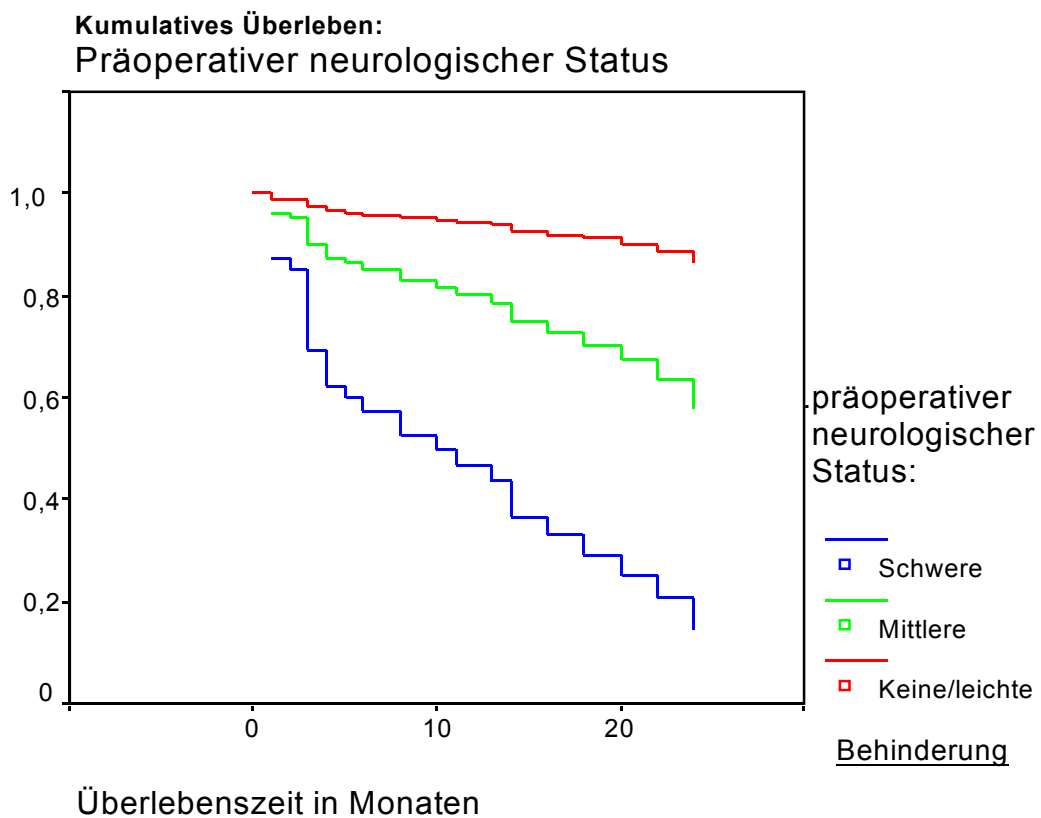
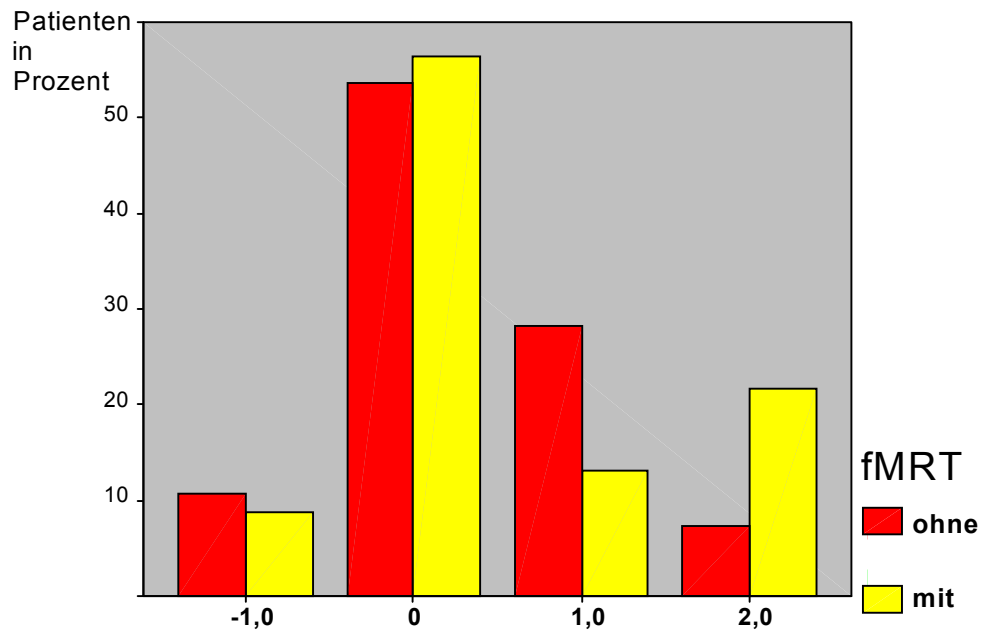


Abb. 32: Postoperative Überlebenszeit von n= 71 im Jahre 1997 an Hirntumoren operierter Patienten in Abhängigkeit vom präoperativen neurologischen Status

### 3.5.3 3.5.3 Der Einfluss der fMRT auf das postoperative funktionelle Ergebnis

Um den vermuteten Einfluss der fMRT auf das funktionelle Ergebnis zu belegen, wurden der funktionelle Score und ein erfolgtes präoperatives fMRT auf eine mögliche Korrelation hin untersucht. In der Gruppe der Patienten, deren Zustand sich postoperativ verschlechterte, haben 5% ein präoperatives fMRT erhalten



### Funktionelles Ergebnis

- 1: neurologischer Status verschlechtert
- 0: neurologischer Status unverändert
- 1: neurologischer Status verbessert
- 2: neurologischer Status deutlich verbessert

Abbildung 33: Funktionelles Ergebnis und präoperatives fMRT

Bei 12% der Patienten, die keine Veränderung des postoperativen, neurologischen Status erfahren hatten, war eine fMRT durchgeführt worden. In der Gruppe der Patienten, bei denen eine Verbesserung des funktionellen Status festgestellt werden konnte, waren lediglich 5% einer präoperativen fMRT unterzogen worden. Allerdings war bei 40% der Patienten, bei denen postoperativ eine deutliche Verbesserung des funktionellen Status aufgetreten war, eine präoperative fMRT durchgeführt worden. Die beschriebenen Zusammenhänge werden in der folgenden Grafik verdeutlicht. Hier sind die funktionellen Ergebnisse der Patienten, bei denen ein präoperatives fMRT durchgeführt wurde, den Patienten gegenübergestellt, bei denen kein präoperatives „brain mapping“ erfolgt war.

Der Zusammenhang zwischen präoperativem fMRT und dem funktionellen Ergebnis der neurochirurgischen Eingriffe wurde im CHI<sup>2</sup>-Test untersucht. Der CHI<sup>2</sup>-Test ergab mit einem P=0,986, dass die Variablen präoperatives fMRT funktioneller Score nicht korreliert waren.

### 3.6 Ebene: Wirksamkeit in Bezug auf die Gesellschaft

Die Bewertung der Kosten erfolgte aus der Perspektive der Krankenkassen. Dargestellt werden die Kosten, die für die einzelnen Untersuchungen abgerechnet werden können. Präoperativ erhalten Patienten, bei denen ein Hirntumor diagnostiziert worden ist, eine kontrastmittelgestützte MRT-Untersuchung. Diese wird nach der Gebührenordnung für Ärzte wie folgt abgerechnet:

MRT des Kopfes mit Kontrastmittel (KM)

Zwei Projektionen	5700	DM 501,60
KM zusätzliche Projektionen	5731	DM 114,00
Material KM 15 ml Magnevist		DM 153,00
Summe:		DM 768,60

MRT-Kopf mit Kontrastmittel und zusätzliche fMRT-Untersuchung:

Die funktionelle Untersuchung lässt sich an die MRT-Untersuchung des Kopfes anschliessen. Dabei werden zusätzlich die im folgenden aufgeführten Kosten angerechnet:

MRT Kopf mit KM		DM 768,60
Zusätzliche funktionelle MRT:		
Zusätzliche Projektionen	5731	DM 114,00
Computeranalyse und 3D Rekonstruktion	5733	DM 91,20
Zwischensumme:		DM 205,20
Gesamt:		DM 973,80

MR-Datensatz für die Neuronavigation und fMRT:

Die Kosten, die bei der Erstellung des Datensatzes für die Neuronavigation und der funktionellen Untersuchung anfallen, berechnen sich wie folgt:

Zwei Projektionen	5700	DM 501,60
Computeranalyse, 3D-Rekonstruktion	5733	DM 91,20
Zusätzliche Projektionen	5731	DM 114,00
Material: KM 15 ml Magnevist		DM 153,00
Summe:		DM 859,80

MR-Neuronavigation und Positronenemissionstherapie (PET)

Würde das beschriebene Verfahren unter der Integration funktioneller Ergebnisse aus F18DG-PET-Untersuchungen durchgeführt werden, entstünden folgende Kosten:

Datensatz Neuronavigation:		
Zwei Projektionen	5700	DM 501,60
Material: KM 15 ml Magnevist		DM 153,00
Computeranalyse, 3D-Rekonstruktion	5733	DM 91,20
Zwischensumme:		DM 745,20
F18-FDG-PET des Kopfes:		
Auswertung mehrerer Ebenen	5489	DM 855,00
Kopf	5410	DM 136,80
Materialkosten F18-FDG		DM 1214,13
Gesamt:		DM 2950,33

## 4 Diskussion

### 4.1 1. Ebene: Technische Wirksamkeit

Zur Untersuchung der Leistung der funktionellen Magnetresonanztomographie auf der Bildebene bietet sich der Vergleich mit der Positronenemissionstomographie (PET) an. Wie bereits erwähnt, handelt es sich bei der PET um ein etabliertes Verfahren zur Durchführung funktioneller Untersuchungen des Gehirns.

Mit gängigen Gammakameras wird in der FDG-PET eine räumliche Auflösung von 4-5 mm und ein Voxelvolumen von etwa 50 mm<sup>3</sup> erreicht. Dem steht ein mittleres Voxelvolumen von 20 mm<sup>3</sup> gegenüber, welches mit den in der klinischen Routine verbreiteten MR-Systemen möglich ist. Der Auflösung in der PET sind physikalische Grenzen gesetzt. Die maximale theoretisch mögliche Auflösung liegt bei 2 mm und einem Voxelvolumen von 4 mm<sup>3</sup>. In der MRT stehen bereits Gradientensysteme zur klinischen Anwendung bereit, die räumliche Auflösungen im Submillimeterbereich möglich machen. Hier beträgt das Voxelvolumen etwa 1,5 mm<sup>3</sup>. Es bleibt anzumerken, dass die Methode damit noch nicht an die Grenzen der möglichen räumlichen Auflösung gestossen ist.

Die räumliche Auflösung der fMRT ist höher als in der PET. In der Konsensus-Konferenz der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin im Mai 1997 wurde die F18-DG-PET sowie die H(15)2O-PET für die präoperative Lokalisation von funktionell wichtigen Hirnarealen als Methode eingeschätzt, die möglicherweise hilfreich ist, deren Nutzen jedoch nicht belegt werden konnte (Moser, 1997). Ein weiterer Vorteil der fMRT gegenüber der PET auf der Bildebene liegt in der fehlenden räumlichen Zuordnung funktioneller Informationen der PET begründet. Die fMRT Untersuchung lässt sich an eine konventionelle MRT Untersuchung anschliessen. Die mittels fMRT nachgewiesenen eloquenten Areale sind unmittelbar auf die hochaufgelösten anatomischen Darstellungen zu übertragen. Bei den Ergebnissen der PET muss zur anatomischen Zuordnung der aktivierten Areale zunächst der aufwendige Übertrag auf anatomische MR-Darstellungen erfolgen. Ein weiterer methodischer Vorteil der fMRT auf der Bildebene gegenüber anderen Verfahren zur Lokalisation eloquenter Areale liegt darin begründet, dass die fMRT nicht invasiv ist und ohne die Applikation von Kontrastmitteln oder radioaktiven Tracern auskommt. Im übrigen kann eine fMRT-Studie bei ausreichender Erfahrung innerhalb von 15 Minuten durchgeführt werden und daher im Rahmen der üblichen präoperativen MRT Bildgebung erfolgen.

## **4.2 2. Ebene: Wirksamkeit in Bezug auf die diagnostische Genauigkeit**

Zwischen 1.1.1998 und 31.5.1999 wurden bei vierzig Patienten mit Hirntumoren präoperative fMRT-Untersuchungen durchgeführt. Insgesamt wurden bei diesen Patienten 122 fMRT-Studien gemacht. Der Beurteilung der diagnostischen Effizienz wurden diese Untersuchungen zu Grunde gelegt.

Die Plausibilitätskontrolle der nachgewiesenen Aktivierung durch den Vergleich mit der neuroanatomischen Lage der Aktivierung erscheint sinnvoll. Betrachtet man das Ergebnis dieser Bewertung, ist die Erfolgsquote von 75% für die klinische Anwendung ausreichend hoch. Um die Methode noch weiter zu verbessern, wurden die 36 fMRT-Untersuchungen, die kein sinnvolles Ergebnis erbracht hatten, einer eingehenden Analyse unterzogen.

Zweifelhafte Aktivierungen lassen sich unserer Erfahrung nach besonders an der Grenze von perifokalem Ödem zu gesundem Hirngewebe provozieren. Bei den verwandten Paradigmen zur Aktivierung motorischer Hirnareale lassen sich Mitbewegungen des Kopfes in den Phasen motorischer Aktivität kaum vermeiden. In einzelnen Voxeln, die an den beschriebenen Grenzen von perifokalem Ödem und Hirnparenchym liegen, sind in den dynamischen T2\*-betonten Sequenzen grosse Signalintensitätsunterschiede gegeben. Die Signalintensitätsunterschiede in den betroffenen Voxeln sind mit dem Muster der neuronalen Aktivität korreliert und können daher leicht mit einer regelrechten Aktivierung in einer fMRT-Studie verwechselt werden. Der BOLD-Effekt führt in aktivierten Arealen zu Signalintensitätsanstiegen von maximal 6% (Ogawa, 1993). Um diese falsch positiven Befunde zu unterdrücken, werden Areale, in denen die Signalintensität bei Aktivierung um mehr als 10% zugenommen hat, nicht berücksichtigt (Ogawa, 1993).

Eine weitere Möglichkeit zur Unterdrückung dieser falsch positiven Befunde kann durch Computerprogramme erfolgen, die eine Bewegungskorrektur im untersuchten Volumen ermöglichen. Desweiteren muss vor Beginn der funktionellen Untersuchung auf eine ausreichende Fixierung des Kopfes in der Kopfspule geachtet werden.

Weitere Faktoren, die offensichtlich Einfluss auf das Gelingen der funktionellen Untersuchungen hatten, waren die Tumorentität und das gewählte Paradigma. Die Patienten in der Gruppe, in der die Untersuchungen keine sinnvollen Aktivierungen erbracht hatten, waren deutlich häufiger an Gliomen 3/4° erkrankt. Hier muss die Frage gestellt werden, ob ein hochmaligner, invasiv wachsender Tumor durch eine Kompression oder Infiltration funktioneller Areale deren Funktionalität auf neuronaler Ebene derart stört, dass der Nachweis dieser Region in einer funktionellen Untersuchung nicht mehr gelingen kann. Gegen diese Theorie sprechen die Arbeiten von Ojemann, der in einer 1998 veröffentlichten Arbeit mittels direkter Stimulation belegen konnte, dass von Tumoren infiltrierte kortikale Bereiche ihre Funktion dennoch behalten (Ojemann, 1998). Sehr viel wahrscheinlicher ist daher die Annahme, dass die Vasoregulation im Tumor und in unmittelbarer Umgebung des Tumors nachhaltig gestört ist. Das Prinzip der Detektion eloquenter Areale über den BOLD Effekt setzt eine ungestörte Vasoregulation voraus. Diese Vermutung wird durch die Beobachtung untermauert, dass mit zunehmender Entfernung des untersuchten eloquenten Areals von hochmalignen Hirntumoren dessen Nachweisbarkeit signifikant zunimmt. Da der BOLD Effekt in seinem Prinzip auf einer intakten Vasoregulation basiert, wird hier noch einmal besonders auf die Gefäßarchitektur und die Angiogenese bei Gliomen eingegangen. In ausdifferenzierten Gliomen finden sich keine pathologischen Gefäße. Die Blutversorgung der Tumoren erfolgt über vorhandene Gefäße. In pilozytischen Gliomen und in Glioblastomen finden ausgedehnte Veränderungen der Gefäßarchitektur statt. Diese sind ursächlich auf eine endotheliale Hyperplasie, die eine Ausbildung von Glomeruli bewirkt, zurückzuführen.

In Glioblastomen können drei unterschiedlich vaskularisierte Zonen unterschieden werden:

- Periphere Zone: Viele neugebildete Gefäße mit endothelialer Proliferation.
- Intermediäre Zone: Grössere, zum Teil dilatierte Gefäße.
- Zentrale, nekrotische Zone: Grosse, degenerierte Gefäße.

Tumorkapillaren zeigen eine Reihe von Abweichungen von der üblichen Gefäßarchitektur. Die Gefäße weisen eine grössere Anzahl von Endothelzellen auf. Die Basalmembran ist durch Kollageneinlagerungen in den perikapillären Raum verdickt. Das Lumen der Gefäße ist erweitert. Dies spricht für einen gestörten Vasotonus und ist ein Korrelat der fehlenden Vasoregulation in Tumorgefäßen. (Waggener, 1976).

In der Gruppe der diagnostischen Versager waren die Untersuchungen, in denen über das „silent speech paradigma“ motorische Sprachareale aktiviert wurden, überproportional häufig. Die Erfolgsquote, mit der die Darstellung des Broca-Areals gelungen ist, liegt mit 60% niedriger als die Erfolgsquote von 80%, die bei der Darstellung motorischer Handareale erreicht wurde. Dazu kommt, dass die zuverlässige Darstellung des Wernicke-Sprachareals gegenwärtig noch nicht gelingt. Hier liegen Indizien vor, dass mit zunehmender Komplexität der nachzuweisenden Hirnfunktion die Durchblutungsänderung als Reaktion auf eine Aktivierung nicht mehr das Ausmaß erreicht, das notwendig wäre, um es mit herkömmlichen MR-Tomographen darstellen zu können.

#### **4.3 3. Ebene: Wirksamkeit in Bezug auf das diagnostische Denken**

Um einen Einfluss der präoperativen fMRT auf das therapeutische Vorgehen annehmen zu können, ist die Darstellung eloquenter Areale mit Beziehung zum Tumor Voraussetzung. Das Risiko der Beschädigung eloquenter Areale ist naturgemäß nur bei der Lage dieser Areale im operativen Zugangsweg oder im Bereich des vom Tumor infiltrierten Gewebes gegeben. Um die diagnostische Bedeutung der fMRT beurteilen zu können, wurden die Ergebnisse der fMRT bei 40 untersuchten Patienten betrachtet. Anhand der Lagebeziehung des Tumors und der nachgewiesenen eloquenten Areale wurde die Relevanz der Untersuchungsergebnisse für den einzelnen Patienten entschieden.

Bei 23 von 40 Patienten war ein nachhaltiger Einfluss der fMRT-Untersuchung auf das weitere therapeutische Vorgehen anzunehmen. Hier lag das zu schonende funktionelle Areal in unmittelbarer Beziehung zum Tumor. Ein Einfluss auf die Operationsplanung bestätigte sich schließlich in der Analyse der gewählten Therapieformen. Bei weiteren fünf Patienten lag das nachgewiesene eloquente Areal ohne Beziehung zum Tumor auf der ipsilateralen Seite. Ein mittelbarer Einfluss auf die Therapieplanung lag hier insofern vor, als dass diese Informationen für die Wahl des operativen Zugangswegs von entscheidender Bedeutung waren.

#### **4.4 4. Ebene: Therapeutische Wirksamkeit**

An dieser Stelle wird einmal mehr die praktische Bedeutung der Analyse diagnostischer Verfahren in einem hierarchischen System deutlich. Der therapeutische Einfluss der fMRT hängt maßgeblich von der diagnostischen Potenz des Verfahrens ab. In den Fällen, in denen die Lokisationsdiagnostik erfolgreich war, lag fast ausnahmslos ein unmittelbarer Einfluss des Verfahrens auf die weitere Therapie vor. Die Betrachtung der bei den Patienten gewählten therapeutischen Vorgehensweisen macht den Einfluss deutlich, den präoperative fMRT-Untersuchungen auf das weitere Vorgehen haben. Bei 19 Patienten (46,5%) hatten die Ergebnisse der fMRT-Studien einen nachhaltigen Einfluss im Sinne einer Therapieänderung oder der Wahl einer konservativen Vorgehensweise. Bei 16 weiteren Patienten (28,5%) haben sich die Ergebnisse der fMRT-Untersuchung über die Auswahl des operativen Zugangsweges auf das therapeutische Vorgehen ausgewirkt. Bei 5 Patienten (25%) lag das nachgewiesene eloquente Areal in der zum Tumor kontralateralen Hemisphäre. Bei diesen Untersuchungen ist keine unmittelbare Auswirkung auf das therapeutische Vorgehen anzunehmen. Zum Einfluss der fMRT auf das weitere therapeutische Vorgehen lässt sich zusammenfassend sagen, dass dieser, bei Nachweis eloquenter Areale die auf der zum Tumor ipsilateralen Seiten gelegen sind, fast ausnahmslos gegeben ist. Selbst wenn der Nachweis eloquenter Areale nur auf der kontralateralen



Seite zu gelingen vermag, ist diese Information etwa beim Nachweis motorischer Sprachzentren als hilfreiche Information über die Hemisphärendominanz für die Durchführung der weiteren Therapie von grosser Bedeutung. Bei Operationen in der Nähe des Gyrus frontalis inferior der rechten Seite hat der Nachweis eines linksseitig gelegenen Broca-Areals therapeutische Konsequenzen, da auf einen präoperativen WADA-Test verzichtet werden kann.

#### **4.5 5. Ebene: Wirksamkeit in Bezug auf das Patient-Outcome**

Die eingehende Betrachtung des Patient-Outcome neurochirurgischer Eingriffe in klinischen Studien im Sinne einer Untersuchung der postoperativen Morbidität oder funktioneller Resultate ist bisher kaum erfolgt. Am Beispiel der gegenwärtig kontrovers geführten Diskussion über das Ausmaß der Tumorexstirpation bei parenchymalen Tumoren kann verdeutlicht werden, in welchem Maße die Durchführung von Outcome-Studien zu einer Optimierung therapeutischer Vorgehensweisen beitragen können. In einer kleineren Anzahl von Outcome-Studien ließ sich die Annahme erhärten, dass die maximale chirurgische Tumorexzision das funktionelle Ergebnis und die Überlebenszeit deutlich im positiven Sinne beeinflussen (Ammirati, 1987; Fadul, 1988; Garfield, 1986; van Veelen, 1998). Weitere Faktoren, die einen Einfluss auf das funktionelle Ergebnis neurochirurgischer Eingriffe haben, sind denkbar. Hier kommt zum Beispiel das Geschick und die Erfahrung des Operateurs in Frage. Desweiteren ist an die Tumorlokalisation zu denken, die Vollständigkeit der Resektion, der Differenzierungsgrad eines Tumors, der präoperative neurologische Status der Patienten, das Alter oder etwa die Verfügbarkeit von Navigationssystemen. Die fehlende Thematisierung dieser möglichen Einflussfaktoren in klinischen Studien mag ursächlich vor allen in der schwierigen Umsetzung vergleichbarer Fragestellungen in Patient-Outcome Studien begründet liegen. Nach Fineberg ist der eigentliche Wert eines Tests der Unterschied im Outcome nach seiner Durchführung: auf welche Art, in welchem Ausmaß, mit welcher Häufigkeit, bei welchen Patienten wird das Outcome aufgrund des Tests gebessert? Darin liegt aber gleichzeitig eine der größten Schwierigkeiten bei der Beurteilung eines Tests, nämlich seine Ferne zum Patient-Outcome. Nach Erhalt des Befundes erfolgt möglicherweise eine Änderung der Diagnosestrategie und der Therapieplanung, bevor die Wirkung des Tests auf das Outcome überhaupt beurteilt werden kann. Die Verbesserung oder Verschlechterung der Gesundheit des Patienten hängt in erster Linie von der Schwere der Erkrankung und der Effizienz der Therapie ab, die beide nicht von einem diagnostischen Verfahren beeinflusst werden. Das kann zur Beurteilung eher näher gelegener Parameter, zum Beispiel des Beitrages eines Tests zur Diagnosefindung führen (Fineberg, 1978). Abrams stellt die Probleme bei der Durchführung von Outcome Studien ähnlich dar. Für ihn sind Länge und Ausmaß der Studien ein wesentliches Problem, ein anderes, dass der Effekt einer Untersuchung auf das Outcome, besonders bei inkurablen Erkrankungen, nicht gemessen werden kann. Abrams hält es deshalb für wichtig, vor dem Hintergrund der Mehrstufigkeit des ganzen Prozesses andere Kriterien heranzuziehen, die als unmittelbare Folge der Untersuchung auftreten. Das kann zum einen die Genauigkeit der Diagnosefindung und das Maß, in dem sie die unmittelbare Morbidität und Mortalität reduziert, oder der Effekt auf die Therapieplanung sein (Abrams, 1978).

Hillman betont vor allem, dass die Endpunkte der Beurteilung des Outcome den Schwierigkeiten dieser Beurteilung angepasst werden müssen. Der Effekt eines diagnostischen Verfahrens auf das Outcome ist nur selten unmittelbar zu beobachten, wenn Morbidität und Mortalität als Maßstab genommen werden. Die Wirkungen zahlreicher diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen, die zwischen der Durchführung des bildgebenden Verfahrens und dem Outcome liegen, machen dessen Beurteilung äußerst schwierig. Daher sollten näherliegende Maße herangezogen werden, die einem breitgefaßten Verständnis von Gesundheit entspringen. Dazu können die Wirkung des Verfahrens auf das Wohlbefinden, die physische und mentale Funktion, die Länge der Rekonvaleszenz, die Zufriedenheit und die Kosten gehören (Hillmann, 1994). Bevor die Durchführung einer Studie zur klinischen Wirksamkeit eines diagnostischen Verfahrens möglich ist und auch, um das weite Feld der möglichen Studien ein wenig einzuengen, sollten zunächst die üblichen Kriterien für die Beurteilung einer Technologie herangezogen werden. Hillman nennt darüber hinaus noch andere Voraussetzungen. Die Erkrankung, für die die klinische Wirksamkeit des diagnostischen Verfahrens untersucht werden soll, muss eine Erkrankung mit hoher Prävalenz und Morbidität beträchtlichen Ausmaßes sein. Das bedeutet, dass damit der Verbrauch eines

hohen Anteils an Geldmitteln verbunden ist. Vorprüfungen sollten zeigen, dass die Technologie für die Anwendung angemessen ist und Einfluss auf die Kosten hat (Hillmann, 1994).

Dieser Vorgabe sollte in der durchgeführten retrospektiven Outcome Studie Rechnung getragen werden. Zusätzlich zu den epidemiologischen Daten des epidemiologischen Krebsregister des Saarland zeigen unsere Daten, dass supratentoriell gelegene Tumoren häufig sind. Bei 73% der 244 operierten Patienten mußte anhand der Lokalisation des Tumors und der von den Patienten gebotenen Klinik von einer direkten Lagebeziehung zu eloquenten Hirnarealen ausgegangen werden. Eine sinnvolle Indikation für die Durchführung einer funktionellen MRT hat in den Jahren 1997 und 1998 in 73% der Fälle vorgelegen.

Ein Einfluss der fMRT auf das postoperative Ergebnis liess sich bei 24 Patienten, die 1998 ein präoperatives MRT erhalten haben, nicht nachweisen. Die retrospektive Bewertung klinischer Zustände kennt jedoch ihre Grenzen. Zwar lassen sich zur eingehenden Untersuchung des Outcome eine Reihe verschiedener Ansätze verfolgen. Valide Ergebnisse werden jedoch fast ausschließlich in randomisierten, kontrollierten Studien erreicht. Die RCT (randomized control trial, randomisierte kontrollierte Studie) stellt das Verfahren der Wahl dar. In erster Linie für den Therapievergleich entworfen, läßt sie sich auch für diagnostische Verfahren anwenden. Randomisierte kontrollierte Studien sind Interventionsstudien und dienen dem Wirksamkeits- bzw. Überlegenheitsnachweis; dabei können nur zwei oder wenige diagnostische Verfahren in einer Studie geprüft werden. Voraussetzung ist, dass präzise Hypothesen aufgestellt werden und dass das zu prüfende diagnostische Verfahren im Studienplan in allen Details beschrieben und festgelegt wird. Ein detaillierter Studienplan ist unerlässlich. Außerdem muss das zu prüfende Verfahren so aussichtsreich sein, dass eine kontrollierte Studie ethisch vertreten werden kann. Alle Maßnahmen zur Erreichung der Struktur-, Behandlungs- und Beobachtungsgleichheit lassen sich bei RCTs einsetzen. Dazu gehören die Bildung einer Vergleichsgruppe, die Schichtung und Randomisierung, ein standardisiertes Untersuchungsverfahren, eventuell die blinde Studienführung und auch die einheitliche Dokumentation bei allen Patienten. Daraus resultiert die bestmögliche Vergleichbarkeit der Gruppen. Die Gruppen unterscheiden sich nur in einer einzigen Hinsicht, der Einflussgrösse; die Störgrößen haben in allen Gruppen die gleichen Auswirkungen (Guggenmoos-Holzmann, 1996). Nur kurz soll auf die ethischen Probleme hingewiesen werden, die im Zusammenhang mit randomisierten, kontrollierten Studien entstehen können. Für die Durchführung von Outcome-Studien haben sich bei neurochirurgischen Fragestellungen eine Reihe von möglichen Verfahren zur Zielgrößenbestimmung bewährt. Mögliche Zielgrößen zur Erfassung des Outcomes in neurochirurgischen Studien sind nach Gerszten (Gerszten 1998):

Kategorie	Beispiel
Physiologische Parameter	Grad der Mobilität
Anatomisch-Pathologisch	Tumorresiduen in der Bildgebung
Komplikationen	Duralecks, Infektionen
klinische Parameter	neurologische Defizite Mortalität, Überlebenszeit
Lebensqualität	Symptome, funktioneller Status, Rollenfunktion Zufriedenheit.

Instrumente, die zur Untersuchung des neurochirurgischen Outcomes herangezogen werden können:

Kategorie:	Instrument:
Schmerz:	McGill Pain Questionnaire, Visual Analogue Pain Rating Scales, Medical Outcomes study Pain Measures
Physische Behinderung:	Functional Independence Measure, Barthel Index.
Funktioneller Status:	Functional Assessment of Cancer Therapy, Functional Living Index.
Psychischer Status:	Minimental Status, Cognitive Capacity Screening Examination
Lebensqualität:	SF 36, Quality of Life index, Sickness impact Profile, Nottingham Health Profile, Quality of Well-Being Scale.

Die durchgeführte Erhebung orientiert sich maßgeblich am funktionellen Resultat der neurochirurgischen Eingriffe. Zu diesem Zweck ist eine Abwandlung des Functional-Living-Index verwandt worden, der die Durchführung retrospektiver Studien erlaubt. Eine Schwierigkeit, die im Zusammenhang mit dieser Vorgehensweise anzunehmen ist, liegt in der interindividuell sehr unterschiedlichen Wahrnehmung einer körperlichen Behinderung vor dem Hintergrund einer potentiell tödlich verlaufenden Krankheit. Bei diesen Fragestellungen wäre eine prospektive Studie unter Einbeziehung der Lebensqualität als primäre Zielgrösse zu bevorzugen. Die erzielten Ergebnisse lassen jedoch eine tendenzielle Beurteilung der möglichen Bedeutung der fMRT für die neurochirurgische Therapie im allgemeinen und die Bewertung der Vorteile, die durch deren Integration in die bildgesteuerte Therapie parenchymatöser Tumoren entstehen, im speziellen zu. Der Auswahlbias, der der Zusammenstellung der Gruppe unterliegt, bei der präoperativ eine fMRT angefertigt wurde, muss besonders berücksichtigt werden. Tatsächlich erhielten die Patienten eine präoperative fMRT-Untersuchung, bei denen einerseits ein enger räumlicher Bezug zwischen eloquentem Areal und Tumor bestanden hat. Andererseits mussten die Patienten einen präoperativen neurologischen Status aufweisen, der eine funktionelle Untersuchung erlaubte.

fMRT-Untersuchungen zur präoperativen Evaluierung etwaiger Lagebeziehung werden auf Zuweisung aus der Neurochirurgie hin durchgeführt. Radiologen haben die Aufgabe, bei der Indikationsstellung zur Durchführung dieser Untersuchung beratend tätig zu werden. Diese Analyse ist durchgeführt worden, um Kriterien zu entwickeln, die bei der Indikationsstellung hilfreich sein können. Bei der Analyse der fMRT Untersuchungen hat sich gezeigt, dass insbesondere die Untersuchung von Patienten, die an Meningeomen, Gliomen 1/2° oder Metastasen erkrankt sind, in der fMRT zuverlässige Aktivierungen erkennen ließen. Bei Patienten, die an Gliomen 1/2°, Meningeomen und Metastasen operiert wurden, ist es bei einem Teil der Patienten zu einer Verschlechterung des postoperativen neurologischen Status gekommen. Hält man diesem Befund die zum Teil sehr lange postoperative Überlebenszeit gegenüber, die in der von uns betrachteten Gruppe ermittelt werden konnte, ist von einer nachhaltigen Wirkung der fMRT auf die Lebensqualität auszugehen. Unter Berücksichtigung der guten Ergebnisse, die die Analyse der präoperativen fMRT bezüglich der diagnostischen Effizienz und ihrer therapeutischen Konsequenz aufweisen konnte, wird klar, dass Patienten, die an diesen Tumoren operiert werden sollen, ausnahmslos einer fMRT zuzuführen sind.

Bei dem Vorliegen von Gliomen 3/4° sind die diagnostischen Möglichkeiten der fMRT begrenzt. Demzufolge ist die zu erwartende therapeutische Konsequenz des Verfahrens bei diesen Tumoren limitiert. Bei der Bewertung der fMRT zum Einsatz bei Patienten mit Gliomen 3/4° sollte allerdings die geforderte Radikalität der neurochirurgischen Eingriffe berücksichtigt werden. Selbst bei einer niedrigeren Erfolgsquote im Nachweis eloquenter Areale ist bei den Patienten, bei denen sich die fMRT erfolgreich durchführen läßt, mit einem positiven Effekt auf das funktionelle Resultat der Eingriffe zu rechnen.

Das uneinheitliche Ergebnis in der Untersuchung möglicher Zusammenhänge zwischen der

präoperativen fMRT und dem postoperativen Ergebnis im CHI<sup>2</sup>-Test ist zunächst auf den geringen Stichprobenumfang der Gruppe der Patienten zurückzuführen, die eine funktionelle Untersuchung erhalten haben. Zur abschließenden Klärung dieser Frage muss, wie bereits diskutiert, die Untersuchung in einer prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studie erfolgen.

#### **4.6 6. Ebene: Wirksamkeit in Bezug auf die Gesellschaft**

In dem hierarchischen Modell zur Beurteilung der diagnostischen Verfahren stellt die Kosten-Analyse den abschließenden Untersuchungsschritt dar. Angesichts der steigenden Gesundheitskosten sind Kosten-Analysen beim Einsatz kostenintensiver diagnostischer Verfahren in zunehmendem Maße von Relevanz, um sowohl aus Sicht der behandelnden Ärzte, Krankenhausverwaltungen, Krankenkassen als auch aus gesundheitspolitischen Erwägungen heraus Prioritäten bei der finanziellen Unterstützung von Investitions- und Gesundheitsprogrammen ableiten zu können. Ex ante ist bereits davon auszugehen, dass beim Einsatz der fMRT im Vergleich zur FDG PET sowohl Kosten- wie auch Nutzenunterschiede zu erwarten sind. Dementsprechend ist explizit eine Kosten- und Nutzen-Analyse zur Gesamtbeurteilung in den Untersuchungsansatz einzubeziehen gewesen. Hinsichtlich der Begriffe Effektivität und Effizienz gibt es bisher keine einheitliche Begriffsauffassung in der englisch- sowie deutschsprachigen Literatur zur Beurteilung diagnostischer Verfahren (Lieberman, 1991; Hillman, 1994; Drummond, Jefferson, 1996; Kofler, 1998). Im betriebswirtschaftlichen Schrifttum wird Effektivität mit "Zielerreichungsgrad" und der Begriff Effizienz als Input/Output-Verhältnis definiert. Die Bestimmung der Effektivität einer bestimmten Handlungsalternative setzt konkrete Zielvorgaben voraus, während Effizienzkennzahlen auch unabhängig von definierten Zielgrößen gebildet werden können. Nach dieser begrifflichen Abgrenzung sind die Mehrzahl der in der Literatur zum Einsatz von diagnostischen Verfahren diskutierten Cost-Effectiveness-Studien als Effizienzanalysen zu kennzeichnen. So ist diese Arbeit als ein Versuch zu betrachten, in einem analytischen Ansatz eine radiologische Methode auf ihre Qualität hin zu überprüfen, um zum einen den zu erwartenden Nutzen bewerten zu können, und zum anderen in der Analyse einen gerichteten Einsatz des Verfahrens zu ermöglichen. Für die Definition des Nutzens können verschiedene Kriterien herangezogen werden, die die Wirksamkeit der diagnostischen Verfahren auf den einzelnen Hierarchiestufen des Modells nach Fryback und Thornbury (1991) zum Ausdruck bringen. Nutzen kann allgemein als Maß der Bedürfnisbefriedigung definiert werden und wird im Gegensatz zu Kostenkriterien i.d.R. in nicht monetären Einheiten (z.B. Zahl an zugewonnenen Lebensjahren, funktioneller Status) gemessen. Die Zurechenbarkeit des allein diagnostechnologiebedingten Nutzens stellt insbesondere bei den finalen Outcome-Kriterien wie "Werte des Untersuchungsbefundes in qualitätsangepassten Lebensjahren" oder "hinzugewonnenen gesunden Lebensjahren" ein erhebliches Problem dar, weil eine Vielzahl weiterer Einflussfaktoren auf diese finalen Outcome-Kriterien wirken und entsprechende Nutzensausmaße in der Regel nur als ex ante zu erhebende Prognosewerte vorliegen. Dementsprechend sind die auf den einzelnen Hierarchiestufen gewonnenen Wirkungskriterien in eine Nutzenhierarchie mit einem finalen Outcome-Kriterium einzuordnen. Die empirische Analyse des Zusammenhangs einzelner Nutzenmerkmale mit dem finalen Outcome-Kriterium kann Erkenntnisse über die Gewichtung der einzelnen Nutzendimensionen liefern.

Tatsächlich würde eine Untersuchung der Kosten nach den oben aufgeführten Maßgaben den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Eine solche Untersuchung bedürfte einer interdisziplinären Zusammenarbeit von Ärzten, Betriebs- bzw. Volkswirten und Sozialmediziner.

Die Bewertung der Kosten der fMRT erfolgt auch auf dieser Ebene im Vergleich zur PET. Messgrößen waren, wie bereits im Methodenteil erwähnt, die Kosten, die den Krankenkassen durch die funktionelle Untersuchung entstehen. Hier zeigt sich, dass die fMRT, da im Rahmen der konventionellen präoperativen MRT durchgeführt und abgerechnet, ungleich günstiger ist als eine PET-Untersuchung.

## 5 Zusammenfassung

Die in dieser Arbeit vorgestellte Methode zur Integration der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) in die bildgesteuerte Therapie cerebraler Tumoren stellt einen Ansatz dar, diese relativ neue Methode einer breiten klinischen Anwendung zuzuführen. In der vorliegenden Arbeit wurde die Durchführung von fMRT-Untersuchungen zur Lokalisation funktionell bedeutsamer Hirnareale bei Hirntumor-Patienten beschrieben. Über die Fusion dieser funktionellen Untersuchungen mit hochauflösenden, anatomischen Darstellungen wurden Datensätze erstellt, auf deren Grundlage navigierte Eingriffe im Gehirn geplant und durchgeführt werden konnten. Dieses Vorgehen erlaubt operative Eingriffe unter besonderer Berücksichtigung dieser funktionell wichtigen Areale und könnte dazu beitragen, das Risiko einer Behinderung zu verringern.

Vor dem Hintergrund steigender Kosten im Gesundheitswesen bei einer Reduktion der verfügbaren Mittel erscheint die Untersuchung der diagnostischen Effizienz dieses Verfahrens notwendig. Zu diesem Zweck wurde die beschriebene Methode einer kritischen Analyse in einem hierarchischem System unterzogen.

Die in den fMRT-Studien erreichte Auflösung war ausreichend hoch für die praktische Anwendung. Ein Vorteil des Verfahrens lag in der hohen Sicherheit der räumlichen Zuordnung, die über die Bildfusion erreicht wurde. Die diagnostische Sicherheit der fMRT war von der vorliegenden Tumorerkrankung abhängig. Bei niedrigmalignen Tumoren gelang die Aktivierung und Zuordnung eloquenter Hirnareale mit großer Zuverlässigkeit. Bei malignen Tumoren nahm die Nachweisbarkeit dieser Areale jedoch deutlich ab. In dieser Arbeit wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Lokalisationsdiagnostik eloquenter Hirnareale über den BOLD-Effekt durch die Ausbildung pathologischer Gefäße bei malignen Tumorerkrankungen erschwert ist.

Die zu erwartende therapeutische Konsequenz und die Analyse der bei 40 untersuchten Patienten anschließend durchgeführten Therapien zeigten einen nachhaltigen zu erwartenden sowie einen belegbaren Einfluss auf die Therapie. Um die Auswirkung der präoperativen fMRT-Untersuchungen auf das funktionelle Ergebnis der operativen Eingriffe beurteilen zu können, wurde eine retrospektive Outcome-Analyse durchgeführt. Im Vergleich von 220 Patienten, die präoperativ keine fMRT-Untersuchung erhalten hatten, mit 24 Patienten, bei denen präoperativ ein fMRT erfolgt war, konnten keine signifikanten Unterschiede im funktionellen Outcome festgestellt werden.

Abschließend wurden die Kosten der fMRT mit der Positronenemissionstomographie (PET), einem weiteren Verfahren zur Darstellung eloquenter Hirnareale, verglichen. Hier konnte gezeigt werden, dass die fMRT als Ergänzung zur kontrastmittelgestützten Routine-MRT-Untersuchung des Kopfes nur geringere weitere Kosten verursacht. Die Kosten für eine PET-Untersuchung liegen, bei einer schlechteren Performance auf der Bildebene, wesentlich höher.

Die beschriebene Methode zur Integration der fMRT weist eine hohe Praktikabilität auf. Wie diese Arbeit zeigen konnte, erbringt die fMRT als Methode auch bei Patienten mit Hirntumoren für die klinische Anwendung ausreichend zuverlässige Ergebnisse. Der Versuch einer Bewertung des Verfahrens in einer Outcome-Analyse gestaltete sich jedoch schwierig. Mit dem beschriebenen Verfahren steht ein weiterer Ansatz zur Minimierung des Risikos neurochirurgischer Eingriffe bereit. Die Zahl der Patienten, die bisher unter derart optimierten Bedingungen operiert werden konnten, reicht nicht aus, um Aussagen über Vorteile der Methode bezüglich des funktionellen Therapieergebnisses machen zu können. Um den Nutzen für die Patienten beurteilen zu können, bedarf es einer weiteren Untersuchung in einer prospektiven, randomisierten Patient-Outcome-Studie.

## Literaturverzeichnis

- Abrams HL, BJ McNeil: Computed tomography: cost and efficacy implications. *AJR* 131 1978 81-87
- Aichner F, Wagner M, Kremser C, Felber S :MR-imaging of non-Alzheimer's dementia. *J Neural Transm* 1996 47 143-53
- Ammirati M, Vick N, Liao YL, Ciric I, Mikhael M.: Effect of the extent of surgical resection on survival and quality of life in patients with supratentorial glioblastomas and anaplastic Astrozytomas. *Neurosurgery* 1987 212 201-6
- Ardekani BA, Kanno I.: Statistical methods for detecting activated regions in functional MRI of the brain. *Magn Reson Imaging*. 1998 16 10 1217-25
- Bakker D, Pauwels EK: Stroke: the role of functional imaging. *Eur J Nucl Med* 1997 24 1 2-5
- Benson RR, FitzGerald DB, LeSueur LL, Kennedy DN, Kwong KK, Buchbinder BR, Davis TL, Weisskoff RM, Talavage TM, Logan WJ, Cosgrove GR, Belliveau JW, Rosen BR.: Language dominance determined by whole brain functional MRI in patients with brain lesions. *Neurology* 1999 52 4 798-809
- Berger H: Zur Lehre von der Blutcirculation in der Schädelhöhle des Menschen Jena, 1901.
- Berger MS, Deliganis AV, Dobbins J, Keles GE.:The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas. *Cancer* 1994;74 6 1784-91
- Binder J: Functional magnetic resonance imaging. Language mapping. *Neurosurg Clin N Am* 1997 8 3 383-92
- Binder JR, Frost JA, Hammeke TA, Rao SM, Cox RW.: Function of the left planum temporale in auditory and linguistic processing. *Brain* 1996 119 4 1239-47
- Binder JR, Swanson SJ, Hammeke TA, Morris GL, Mueller WM, Fischer M, Benbadis S, Frost JA, Rao SM, Haughton VM.: Determination of language dominance using functional MRI: a comparison with the Wada test. *Neurology* 1996 46 4 978-84
- Biswal BB, Ulmer K.: Blind source separation of multiple signal sources of fMRI data sets using independent component analysis. *J Comput Assist Tomogr*. 1999 23 2 265-71.
- Boecker H, Kleinschmidt A, Requardt M, Hanicke W, Merboldt KD, Frahm J.: Functional cooperativity of human cortical motor areas during self-paced simple finger movements. A high-resolution MRI study. *Brain* 1994 117 1231-9
- Bookheimer SY: Functional MRI Applications in Clinical Epilepsy. *Neuroimage* 1996 4 3 139-46
- Breiman L, Friedman, J.H., Ohlsen, R.A. and C.J. Stone 1984: Classification and Regression Trees, Wadsworth, Monterey
- Broca P: Bulletin de la Société Anatomique, Paris, 1861
- Bucholz RD, Greco DJ: Image-guided surgical techniques for infections and trauma of the central nervous system. *Neurosurg Clin N Am* 1996 7 2 187-200
- Cochrane AL: Effectiveness and efficacy: random reflections on health services. The Nuffield Provincial Hospital Trust, London 1972.
- Cohen JD, Perlstein WM, Braver TS, Nystrom LE, Noll DC, Jonides J, Smith EE.: Temporal dynamics of brain activation during a working memory task. *Nature* 1997 10 386 6625 604-8
- Cox DR: Regression models and life tables, *J R Stat Soc. B*. 1972 34 187-220
- Cuenod CA, Bookheimer SY, Hertz-Pannier L, Zeffiro TA, Theodore WH, Le Bihan D.: Functional MRI during word generation, using conventional equipment: a potential tool for language localization in the clinical environment. *Neurology* 1995 45 10 1821-7

- Desgeorges M, Derosier C, Hor F, Cordoliani YS, Traina M, de Soultrait F, Bernard C, Khadiri M, Debono B: Imaging networks, surgical simulation, computer-assisted neurosurgery. *J Neuroradiol* 1997 24 2 108-15
- Drevets WC: Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia. *Annu Rev Med* 1998 49 341-61
- Edelmann RR, Mattle HP, Atkinson DJ, Hill T, Finn JP, Mayman C, Ronthal M., Hoogewoud HM, Kleefield J. : Cerebral blood flow: Assessment with dynamic contrastenhanced T2\* weighted MR-imaging at 1,5T. *Radiology* 1990 176 211-20.
- Engel S, Zhang X, Wandell B.: Colour tuning in human visual cortex measured with functional magnetic resonance imaging. *Nature* 1997 388 6637 68-71
- Engel SA, Rumelhart DE, Wandell BA, Lee AT, Glover GH, Chichilnisky EJ, Shadlen MN.: fMRI of human visual cortex. *Nature* 1994 369 6481 525
- Enislidis G, Wagner A., Ploder O., Ewers R.: Computed intraoperative navigation guidance - a preliminary report on a new technique. *British J on Oral and Maxillofacial Surgery*. 1997 35 271-274
- Epstein R, Kanwisher N.: A cortical representation of the local visual environment. *Nature* 1998 392 6676 598-601
- Evans AJ, Hedlund LW, Herfkens RJ, Utz JA, Fram EK, Blinder RA: Evaluation of steady and pulsatile flow with dynamic MRI using limited flip angles and gradient refocused echoes. *Magn Reson Imaging* 1987 5 6 475-82
- Fadul C, Wood J, Thaler H, Galicich J, Patterson RH Jr, Posner JB.:Morbidity and mortality of craniotomy for excision of supratentorial gliomas. *Neurology* 1988 38 9 1374-9
- Fineberg HV: Evaluation of computed tomography: achievement and challenge. *AJR* 1978 131 1-4
- Foley KT, Smith MM: Image-guided spine surgery. *Neurosurg Clin N Am* 1996 7 2 171-86
- Fryback DG, John R. Thornbury: Festschrift John Lusted: The Efficacy of Diagnostic Imaging. *Medical Decision Making* 1991 11/ 2.
- Fulbright RK, Skudlarski P, Lacadie CM, Warrenburg S, Bowers AA, Gore JC, Wexler BE.: Functional MR imaging of regional brain responses to pleasant and unpleasant odors. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998 19 9 1721-6
- Fulton J: *Brain Boston* 1928
- Garfield J: Present status and future role of surgery for malignant supratentorial gliomas. *Neurosurg Rev* 1986;9 1-2 23-5
- Gerszten PC: Outcomes research in Neurosurgery: A Review. *Neurosurgery* 43 1998.
- Grzeszczuk R, Tan KK, Levin DN, Pelizzari A, Hu X, Chen GT, Cooper M, Milton J.: Retrospective Fusion of radiographic and MR data for localization of subdural electrodes. *Journal of Comp Ass Tom* 16 5 764-773, 1992.
- Guggenmoos-Holzmam I, K.-D. Wernecke: *Medizinische Statistik*. Blackwell Wissenschaftsverlag Berlin 1996
- Gunkel AR, Freysinger W, Martin A, Volklein C, Bale RJ, Voge M, Thumfart WF: Three-dimensional image-guided endonasal surgery with a microdebrider. *Laryngoscope* 1997 107 6 834-8
- Hammeke TA, Yetkin FZ, Mueller WM, Morris GL, Haughton VM, Rao SM, Binder JR.: Functional magnetic resonance imaging of somatosensory stimulation. *Neurosurgery* 1994 35 4 677-81
- Hill DL, Hawkes DJ, Crossmann JE, Gleeson MJ, Cox TC, Bracey EE.: Registration of MR and CT images for skull base surgery using point-like anatomical features. *Br J Radiol* 64 1991 1030-35

- Hillman BJ: New imaging technology and cost containment. *AJR* 1994 162 503-506
- Hillman BJ: Outcomes research and cost-effectiveness analysis for diagnostic imaging. *Radiology* 1994 193 307-310
- Hirano A, Matsui T.: Vascular structures in brain tumors. *Hum Pathol* 1975 6 5 611-21
- Waggener JD, Beggs JL.: Vasculature of Neural Neoplasms. *Adv Neurol* 1976;15:27-49
- Hoaglin DC, Mosteller, F. Tukey, J.W. , 1996 *Understanding Robust and Exploratory Data Analysis* J. Wiley, New York
- Hochberg FH, Pruitt A: Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology* 1980 30 907-11
- Hosmer DW and D. Lemeshow 1989 *Applied Logistic Regression*, J. Wiley, New York
- Hounsfield GN: Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system. *Br J Radiol.* 1973 46 552 1016-22.
- Ingvar D , Baldy-Moulinier M, Sulg I, Horman S: Regional cerebral blood flow related to EEG. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1965 14 179-82.
- Ingvar D: Influence of mental activity upon regional cerebral blood flow in man. A preliminary study. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1965 14 183-6.
- Kandel ER, Schwartz JH.: *Principles of Neural Science*. 2nd Edition. New York: Elsevier 1985.
- Kety S: The circulation and energy metabolism of the brain. *Clin Neurosurg.* 1963 9 56-66.
- Kim KH, Relkin NR, Lee KM, Hirsch J.: Distinct cortical areas associated with native and second languages. *Nature* 1997 388 6638 171-4
- Knopp MV, Essig M, Hawighorst H, Wenz F, Brix G, Schad LR, Bachert P, van Kaick G.: Functional neuroimaging in the assessment of CNS neoplasms. *Eur Radiol* 1997 7 5 209-15
- Kuzniecky RI: Neuroimaging in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 1996 37 1 10-21
- Lauterbur PC: Progress in n.m.r. zeugmatography imaging. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1980 289 483-7.
- LeBihan D: Molecular diffusion nuclear magnetic resonance imaging. *Magn. Reson. Q* 1991; 7 1-30
- Mansfield P: Echo-planar Imaging: magnetic resonance in a fraction. *Science* 1991 254 43-50
- Marsa GW, Goffinet DR, Rubinstein LJ, Bagshaw MA.: Megavoltage irradiation in the treatment of gliomas of the brain and spinal cord. *Cancer* 1975 36 5 1681-9
- Mattay VS, Callicott JH, Bertolino A, Santha AK, Van Horn JD, Tallent KA, Frank JA, Weinberger DR.: Hemispheric control of motor function: a whole brain echo planar fMRI study. *Psychiatry Res* 1998 83 1 7-22
- Mc Neil BJ, S.J. Adelstein: Determining the value of diagnostic and screening tests. *J Nucl Med* 1976 439- 448
- Melzer A, Schmidt A, Kipfmüller K, Gronemeyer D, Seibel R: Technology and principles of tomographic image-guided interventions and surgery. *Surg Endosc* 1997 11 9 946-56
- Mitra PP, Pesaran B: Analysis of dynamic brain imaging data. *Biophys J.* 1999 76 2 691-708.
- Moseley ME, Kucharczyk J., Mintorovitch J. et al: Diffusion weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2 weighted and magnetic susceptibility enhanced MRI. *Am J Neuroradiol* 1990; 11:423-429



- Moser E: Konsensus-Konferenz der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin zum Neuro-PET:Nuklearmedizin 1997 36 46-47).
- Mosso A: La temperatura del cervello Mailand 1894
- Mosso, A: Über den Kreislauf des Blutes im menschlichen Gehirn. Leipzig, 1881
- Nakasu S, Hirano A, Llena JF, Shimura T, Handa J.: Interface between the meningioma and the brain. Surg Neurol 1989 32 3 206-12
- Nitta T, Sato K.: Prognostic implications of the extent of surgical resection in patients with intracranial malignant gliomas. Cancer 1995 75 11 2727-31
- Ogawa S, Menon RS, Tank DW, Kim SG, Merkle H, Ellermann JM, Ugurbil K: Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model. Biophys J 1993 64 3 803-12
- Ogawa S, Tank DW, Menon R. et al: Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: Functional brain mapping with magnetic resonance imaging. Proc. Natl. Acad. Sci. 1992; 89:5951-5955
- Ojemann G, Ojemann J, Lettich E, Berger M.: Cortical language localization in left, dominant hemisphere. An electrical stimulation mapping investigation in 117 patients. J Neurosurg 1989 71 3 316-26
- Ojemann JG, Miller JW, Silbergeld DL.: Preserved function in brain invaded by tumor. Neurosurgery 1996 39 2 253-8
- Ojemann JG, Neil JM, MacLeod AM, Silbergeld DL, Dacey RG Jr, Petersen SE, Raichle ME.: Increased functional vascular response in the region of a glioma J Cereb Blood Flow Metab 1998 18 2 148-53
- Petersson KM: Comments on a Monte Carlo approach to the analysis of functional neuroimaging data. Neuroimage. 1998 8 2 108-12
- Phillips ML, Young AW, Senior C, Brammer M, Andrew C, Calder AJ, Bullmore ET, Perrett DI, Rowland D, Williams SC, Gray JA, David AS.: A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust. Nature 1997 389 6650 495-8
- Raichle KE: Measurement of local cerebral blood flow and metabolism in man with positron emission tomography. Fed Proc. 1981 40 8 2331-4.
- Rao SM, Binder JR, Bandettini PA, Hammeke TA, Yetkin FZ, Jesmanowicz A, Lisk LM, Morris GL, Mueller WM, Estkowski LD.: Functional magnetic resonance imaging of complex human movements. Neurology 1993 43 11 2311-8
- Rao SM, Binder JR, Hammeke TA, Bandettini PA, Bobholz JA, Frost JA, Myklebust BM, Jacobson RD, Hyde JS.: Somatotopic mapping of the human primary motor cortex with functional magnetic resonance imaging. Neurology 1995 45 5 919-24
- Reppas JB, Niyogi S, Dale AM, Sereno MI, Tootell RB.: Representation of motion boundaries in retinotopic human visual cortical areas. Nature 1997 388 175-9
- Rohlfing T, Beier J, Hosten N, Liebig T, Taschner CA, Thomale UW: Automated Registration and Fusion of Functional and Anatomical MRI for Navigated Neurosurgery. Book of Abstracts MICCAI 1999.
- Samuel M, Williams SC, Leigh PN, Simmons A, Chakraborti S, Andrew CM, Friston KJ, Goldstein LH, Brooks DJ.: Exploring the temporal nature of hemodynamic responses of cortical motor areas using functional MRI. Neurology 1998 51 6 1567-75
- Siegal T, Rubinstein R, Tzuk-Shina T, Gomori JM.: Utility of relative cerebral blood volume mapping derived from perfusion magnetic resonance imaging in the routine follow up of brain tumors. J Neurosurg 1997 86 1 22-7

- Skudlarski P, Constable RT, Gore JC: ROC analysis of statistical methods used in functional MRI: individual subjects. *Neuroimage*. 1999 9 3 311-29.
- Sobel N, Prabhakaran V, Desmond JE, Glover GH, Goode RL, Sullivan EV, Gabrieli JD.: Sniffing and smelling: separate subsystems in the human olfactory cortex. *Nature* 1998 392 6673 282-6
- Soffietti R, Chio A, Giordana MT, Vasario E, Schiffer D.: Prognostic factors in well-differentiated cerebral Astrozytomas in the adult. *Neurosurgery* 1989 24 5 686-92
- Sorensen AG, Wray SH, Weisskoff RM, Boxerman JL, Davis TL, Caramia F, Kwong KK, Stern CE, Baker JR, Breiter H, et al: Functional MR of brain activity and perfusion in patients with chronic cortical stroke *AJNR Am J Neuroradiol* 1995 16 9 1753-62
- Stegmaier C, Müller R., Semeniuk E., Ziegler H., Eisinger B., Stabenow R.: Vergleichende epidemiologische Auswertungen in Bevölkerungsbezogenen Krebsregistern am Beispiel der ZNS-Tumoren. Daten aus dem epidemiologischen Krebsregister Saarland 1999.
- Stoeter P: Functional NMR tomography of the CNS: research or diagnostic routine? *Rofo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr.* 1995 163 5 369-71
- Studholme C, DLG Hill, Hawkes DJ.: An overlap invariant entropy measure of 3D medical image alignment. *Pattern Recognition* 1998.
- Studholme C, DLG Hill, Hawkes DJ.: Automated 3D refistration of magnetic resonance and positron-emission tomography brain images by multiresolution optimization of voxel similarity measures. *Medical Physiscs* 24 1 25-35 1997.
- Tan KK, Grzeszczuk R, Levin DN, Pelizzari CA, Chen GT, Erickson RK, Johnson D, Dohrmann GJ: A frameless stereotactic approach to neurosurgical planning based on retrospective patient-image registration. Technical note. *J Neurosurg* 1993 79 2 296-303
- Thornbury JR, DG Fryback et al.: Likelihood ratios as a measure of diagnostic usefulness of excretory urogram information. *Radiology* 141 1975 561- 565
- van Veelen ML, Avezaat CJ, Kros JM, van Putten W, Vecht C.: Supratentorial low grade Astrozytoma: prognostic factors, dedifferentiation, and the issue of early versus late surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998 64 5 581-7
- Waggenger JD, Beggs JL.: Vasculature of Neural Neoplasms. *Adv Neurol* 1976 15 27-49
- Warach S, Chien D, Ronthal M., Edelmann RR.: Fast magnetic resonance magnetic resonance diffusion weighted imaging of acute human stroke. *Neurology* 1992;42:1717-1723)
- Warach S, Wielopolski P., Edelmann RR.: Identification and Characterization of the Ischemic Penumbra of Acute Human Stroke using Echo Planar Difusion and Perfusion Imaging: Proceedings of the 12th Annual Meeting of the Society of Magnetic Resonance in Medicine. 1993 Society of Magnetic Resonance in Medicine. Berkeley, Ca.
- Weiss T, Mitsch E, Laniado M, Sander B, Kornmesser W, Deimling M, Felix R: Rapid nuclear magnetic resonance tomography. Initial results of studies using the new gradient echo sequence. *ROFO Fortschr Geb Röntgenstr Nuklearned* 1987 146 2 214-22
- Wernecke KD: *Angewandte Statistik für die Praxis* Addison-Wesley Publishing Comp. Bonn, Paris 1995
- Wood JR, Green SB, Shapiro WR.: The prognostic importance of tumor size in malignant gliomas: a computed tomographic scan study by the Brain Tumor Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1988 6 2 338-43
- Yetkin FZ, Swanson S, Fischer M, Akansel G, Morris G, Mueller W, Haughton V.: Functional MR of frontal lobe activation: comparison with Wada language results. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998 19 6 1095-8

Yousry TA, Schmid UD, Alkadhi H, Schmidt D, Peraud A, Buettner A, Winkler P.: Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. Brain 1997 120 1 141-57

Yousry TA, Schmid UD, Jassoy AG, Schmidt D, Eisner WE, Reulen HJ, Reiser MF, Lissner J.: Topography of the cortical motor hand area: prospective study with functional MR imaging and direct motor mapping at surgery. Radiology 1995 195 1 23-9

## **7 Danksagung**

Herzlich danken möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. N. Hosten aus der Klinik für Strahlenheilkunde der Charité, Campus Virchow Klinikum der Humboldt Universität zu Berlin, für die Anregung zur Bearbeitung dieses Themas und die beratende Begleitung der Arbeit, die mir eine ermutigende Unterstützung war.

Herrn Dr. T. Liebig möchte ich für die gewissenhafte Einführung in das Gebiet der funktionellen Magnetresonanztomographie danken. Besonderes hervorheben möchte ich seine jederzeit gewährte Diskussionsbereitschaft und die intensive Betreuung, die ich in der Durchführung der Untersuchungen und in der Erstellung dieser Arbeit durch ihn erfahren habe.

Besonderer Dank gebührt Herrn Dr. med. U. Thomale aus der Klinik für Neurochirurgie sowie Herrn Dipl. Ing. T. Rohlfing und Herrn Dr. Ing. J. Beier für die befruchtende interdisziplinäre Zusammenarbeit, ohne die die Entwicklung des Verfahrens zur Integration der funktionellen MRT in die navigierte Therapie nicht möglich gewesen wäre.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau Dr. A. Hartmann, Herrn Dr. H. Amthauer und Herrn Dr. AJ Lemke für ihre Freundlichkeit und Hilfsbereitschaft während der Erstellung dieser Arbeit.

Schließlich gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. R. Felix, der in seiner Klinik die ideellen und strukturellen Grundlagen geschaffen hat, die die Erstellung dieser Dissertation erst möglich gemacht haben.

Es ist mir ein besonderes Anliegen, mich für die Förderung, die ich durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft im Graduiertenkolleg 331 erfahren habe, zu bedanken.

Abschliessend möchte ich meinen Eltern, meiner Frau und meinen Kindern für Ihre ermutigende Unterstützung danken.